



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92636 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/55

A61K 31/519

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 17/00

A61P 11/14 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТЕТРАГІДРОПІРИМІДОАЗЕПІНИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ TRPV1

1

2

(21) а200812338

(22) 21.03.2007

(24) 25.11.2010

(86) PCT/US2007/007166, 21.03.2007

(31) 60/785,415

(32) 21.03.2006

(33) US

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) ЕЛЛІСОН БРЕТТ Д., US, БРАНСТЕТТЕР  
БРАЙАН ДЖЕЙМС, US, БРАЙТЕНБУХЕР  
ДЖЕЙМС ГАЙ, US, ХЕК МАЙКЛ Д., US, ГАВРІЛЮК  
НАТАЛІ А., US, ЛЕБСАК АЛЕК Д., US, МАККЛУР  
КЕЛЛІ ДЖ., US, МЕРІТ ДЖЕФФРІ Е., US  
(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА, Н.В., BE

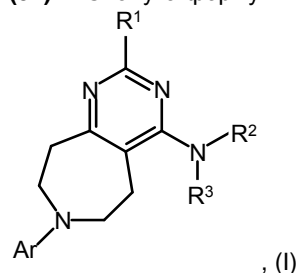
(56) WO 2004/043367 A

WO 2006/024776 A

WO 2006/044762 A

WO 2007/019083 A

(57) 1. Сполука формули (I):



де

R<sup>1</sup> означає -H; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -OH; -C<sub>1-6</sub>алкільну, -OC<sub>1-6</sub>алкільну, -O-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -OC<sub>1</sub>алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), -O-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -O-фенільну, -O-бензильну, -S-C<sub>1-6</sub>алкільну, -S-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -S-C<sub>1</sub>алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), -S-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -S-фенільну, -S-бензильну або -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-</sub>

6алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-6</sub>алкілу, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> і галогену; або фенільну, моноциклічну циклоалкільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену C<sub>1-6</sub>алкілом, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілом, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> або галогеном;

де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, кожен, незалежно означають -H; C<sub>1-6</sub>алкіл; -C<sub>2-3</sub>алкільну групу, заміщену -OH, -OC<sub>1-6</sub>алкілом, -NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup> або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкільну, -C<sub>1</sub>алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), насичену моноциклічну гетероциклоалкільну, -C<sub>1</sub>алкіл(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), фенільну, бензильну або -C<sub>1</sub>алкіл(моноциклічну гетероарильну) групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup> і галогену; або

R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну або місточкову біциклічну гетероциклоалкільну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіл-OH, -C<sub>1-2</sub>алкіл-OC<sub>1-2</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>, галогену, -C<sub>2</sub>OH і бензилу; де R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, кожен, незалежно означають -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл; або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup>, кожен, незалежно означають -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл; або R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup>, кожен, незалежно означають -H або -C<sub>1-6</sub>алкіл; або R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

(13) C2

(11) 92636

(19) UA

$R^2$  означає -H або - $C_{1-6}$ алкіл;

$R^3$  означає моноциклічну циклоалкілну, фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тiazолільну, тіофенільну, піридилну, піридилметильну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, бензотіадіазолільну, хінолінільну, ізохінолінільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідроізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^9$ ;

де кожен замісник  $R^9$  означає - $C_{1-6}$ алкіл; - $C_{1-4}$ алкіл-OH, незаміщений або заміщений - $CF_3$ ; насичений моноциклічний циклоалкіл; -OH; - $OC_{1-6}$ алкіл; фенокси; -CN; - $NO_2$ ; - $N(R^h)R^i$ ; - $C_{1-4}$ алкіл- $N(R^h)R^i$ ; - $C(O)N(R^h)R^i$ ; - $N(R^h)C(O)R^i$ ; - $N(R^h)SO_2-C_{1-6}$ алкіл; - $C(O)C_{1-6}$ алкіл; - $S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл; - $SO_2CF_3$ ; - $SO_2N(R^h)R^i$ ; - $SCF_3$ ; галоген; - $CF_3$ ; - $OCF_3$ ; - $CO_2H$ ; - $CO_2C_{1-6}$ алкіл; - $C(R^j)(R^x)-CN$ ; - $C(R^j)(R^x)-OH$ ; - $C(R^j)(R^x)-CO_2C_{1-6}$ алкіл; - $C(R^j)(R^x)-CO_2H$ ; - $C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)R^i$ ; феніл або моноциклічний гетероарил; або два суміжних замісники  $R^9$ , взяті разом, утворюють - $OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^h$  і  $R^i$  (при наявності обох елементів) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкілну групу;

$R^i$  незалежно означає -H, - $C_{1-6}$ алкіл або - $CF_3$ ;

$R^x$  означає -H або - $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^i$  і  $R^x$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічне циклоалкільне кільце; і

Ag означає фенільну, піридилну, імідазолільну, піримідинільну, піридазинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^k$ ;

де кожен замісник  $R^k$  незалежно означає - $C_{1-6}$ алкіл, - $C_{1-2}$ алкіл-OH, -OH, - $OC_{1-6}$ алкіл, фенокси, -CN, - $NO_2$ , - $N(R^1)R^m$ , - $C(O)N(R^1)R^m$ , - $N(R^1)C(O)R^m$ , - $N(R^1)SO_2C_{1-6}$ алкіл, - $N(R^1)SO_2CF_3$ , - $C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл, - $SO_2CF_3$ , - $SO_2N(R^1)R^m$ , - $SCF_3$ , галоген, - $CF_3$ , - $OCF_3$ , - $CO_2H$  або - $CO_2C_{1-6}$ алкіл; або два суміжних замісники  $R^k$ , взяті разом, утворюють - $OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^1$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H, - $C_{1-6}$ алкіл, насичений моноциклічний циклоалкіл або - $CF_3$ ;

або фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт такої сполуки.

2. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає -H або -OH.

3. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає - $NR^aR^b$ .

4. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає - $C_{1-6}$ алкілну групу, незаміщену або заміщену -OH, - $OC_{1-4}$ алкілом, - $NR^eR^f$  або галогеном.

5. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає ізопропіл або циклопропіл.

6. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає -O- (насичену моноциклічну циклоалкілну), - $OC_{1-6}$ алкіл-(насичену моноциклічну циклоалкілну), -O-(насичену моноциклічну гетероциклоалкілну), -O-фенільну або -O-бензильну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, етилу і ізопропілу.

7. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає - $S-C_{1-6}$ алкілну, -S-(насичену моноциклічну циклоалкілну), - $SC_{1-6}$ алкіл-(насичену моноциклічну циклоалкілну), -S-(насичену моноциклічну гетероциклоалкілну), -S-фенільну або -S-бензильну групу, незаміщену або заміщену метилом, етилом або ізопропілом.

8. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає метилсульфаніл або метилсульфоніл.

9. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену метилом.

10. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  означає фуранільну, тіофенільну, тiazолільну або піридилну групу, незаміщену або заміщену метилом.

11. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H; метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил або гексил; етильну або пропільну групу, заміщену - $OC_{1-4}$ алкілом або - $NR^cR^d$ ; або циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопропілметильну, циклопентилметильну, циклогексилметильну, азиридинільну, піролідинільну, тетрагідрофуранільну, піперидинільну, тетрагідропіранільну, піперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ільну, фенільну або фуранілметильну групу, незаміщену або заміщену метилом або метокси.

12. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H, метил, ізопропіл, метоксietил, циклопропіл, циклогексил, циклопропілметил, 2-піперидин-1-ілетил або 2-диметиламіноетил.

13. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азиридинільну, піролідинільну, піперидинільну, 2-оксопіперидин-1-ільну, піперазинільну, оксопіперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ільну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -[1,2]тіазинан-2-ільну, азапанільну, 1,4-оксазепанільну або 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-

ильну групу, незаміщену або заміщену -C<sub>1</sub>-алкілом, гідроксиметилом, гідроксіетилом, метоксиметилом, метоксіетилом, фтором, -ОН або -CO<sub>2</sub>H.

14. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

15. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, морфолініл або піролідиніл.

16. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup>, кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

17. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>e</sup> і R<sup>f</sup>, кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

18. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>2</sup> означає -H.

19. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає фенільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

20. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає моноциклічну циклоалкільну, піридилметильну, бензотіадіазолільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідроізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками R<sup>g</sup>.

21. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

22. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає піридинільну, тіазолільну або піридазинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

23. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

24. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає бензильну або фенетильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

25. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

26. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>3</sup> означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

27. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>3</sup> означає 3-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним замісником R<sup>g</sup>.

28. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій дві суміжні групи R<sup>g</sup>, взяті разом, утворюють -OC<sub>1-2</sub>алкілO-.

29. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій кожен замісник R<sup>g</sup> незалежно означає метил, ізопропіл, трет-бутил, -CF<sub>3</sub>, фтор, хлор, бром, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, фенокси, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, феніл, циклогексил, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, -SCH<sub>3</sub>, оксазоліл, -SO<sub>2</sub>-(піролідиніл), -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, 1-гідроксіетил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 3,3,3-трифтор-1-гідроксипропіл, 3,3,3-трифтор-1-гідрокси-1-метилпропіл або -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; або два суміжних замісники R<sup>g</sup>, взяті разом, утворюють -OC<sub>1-2</sub>алкілO-.

30. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій кожен замісник R<sup>g</sup> незалежно означає метил, ізопропіл, трет-бутил, фтор, -CF<sub>3</sub>, хлор, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, ацетил, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

31. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>3</sup> означає феніл або піридил, заміщений одним або двома замісниками R<sup>g</sup>, і кожен замісник R<sup>g</sup> незалежно означає метил, ізопропіл, трет-бутил, фтор, -CF<sub>3</sub>, хлор, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CN, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, ацетил, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> або -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

32. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій R<sup>3</sup> означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>.

33. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>h</sup> і R<sup>i</sup>, кожен, незалежно означає -H, метил або етил.

34. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>h</sup> і R<sup>i</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл.

35. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій R<sup>j</sup> означає -H, метил або -CF<sub>3</sub>.

36. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично

но активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^x$  означає -H або метил.

37. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  і  $R^x$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

38. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає фенільну групу, заміщену  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  або  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ .

39. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ .

40. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$ .

41. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений  $-\text{CF}_3$ .

42. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{F}$ , метилом,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  або  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

43. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає хіноксалініл або фталізініл.

44. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає фенільну, піридинільну, піримідинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, заміщену біля атома вуглецю в кільці в орто-положенні відносно місця приєднання замісником  $R^k$ .

45. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій кожен замісник  $R^k$  означає незалежно  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CF}_3$  або  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

46. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений одним або двома замісниками  $R^k$ , незалежно вибраними з групи, що складається з  $-\text{CF}_3$ , фтору, хлору, бром,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -циклопропілу,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ізопропілу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і метилу.

47. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 1, в якій  $R^1$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H, метил, етил, ізопропіл,  $-\text{CF}_3$  або циклопропіл.

48. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 3, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений одним або двома замісниками

$R^k$ , незалежно вибраними з групи, що складається з  $-\text{CF}_3$ , фтору, хлору, бром,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -циклопропілу,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ізопропілу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і метилу.

49. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 31, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений одним або двома замісниками  $R^k$ , незалежно вибраними з групи, що складається з  $-\text{CF}_3$ , фтору, хлору, бром,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -циклопропілу,  $-\text{SO}_2\text{NH}$ -ізопропілу,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  і метилу.

50. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 31, в якій Ag означає 2-піридил, заміщений  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NO}_2$  або  $-\text{N}(\text{R}^1)\text{R}^m$ .

51. Сполука формули (I) за п. 1, в якій  $R^1$  означає -H;  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{C}_{1-6}\text{алкілну}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілну}$ ,  $-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{алкілну}$  або  $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}\text{алкілну}$  групу, незаміщену або заміщену  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $-\text{NR}^e\text{R}^f$  або галогеном; або моноциклічну циклоалкілну, незаміщену або заміщену  $-\text{C}_{1-6}\text{алкілом}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{алкілом}$ ,  $-\text{NR}^e\text{R}^f$  або галогеном;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H;  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ;  $-\text{C}_{2-3}\text{алкілну}$  групу, заміщену  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкілом}$ ,  $-\text{NR}^e\text{R}^f$  або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкілну,  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (насичену моноциклічну циклоалкілну), насичену моноциклічну гетероциклоалкілну,  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ (насичену моноциклічну гетероциклоалкілну), фенільну або бензильну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{алкілу}$ ,  $-\text{NR}^e\text{R}^f$  і галогену; або

$R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкілну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-4}\text{алкілу}$ ,  $-\text{NR}^e\text{R}^f$ , галогену,  $-\text{CO}_2\text{H}$  і бензилу;

де  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означають -H або  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означають -H або  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ; або  $R^p$  і  $R^q$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означають -H або  $\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ; або  $R^e$  і  $R^f$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

$R^2$  означає -H або  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ;

$R^3$  означає фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тіазолільну, тіофенільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, хінолінілну або ізохінолінілну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^g$ ;

де кожен замісник  $R^g$  означає  $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{алкіл}$ , фенокси,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^h)\text{R}^i$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)\text{R}^i$ ;  $-\text{N}(\text{R}^h)\text{C}(\text{O})\text{R}^i$ ,  $-\text{N}(\text{R}^h)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{алкіл}$ , -

$S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^h)R^i$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-C(R^j)_2-CN$  або  $-C(R^j)_2-OH$ ; або

два суміжних замісники  $R^g$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілО-;

де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл;

кожен  $R^j$  незалежно означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;

Ag означає фенільну, піридинільну, імідазолільну, піримідинільну, піридазинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^k$ ;

де кожен замісник  $R^k$  незалежно означає  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-OH$ ,  $-OC_{1-6}$ алкіл, фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^1)R^m$ ,  $-C(O)N(R^1)R^m$ ,  $-N(R^1)C(O)R^m$ ,  $-N(R^1)SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-N(R^1)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $-S(O)_{0-2}-C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^1)R^m$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл; або

два суміжних замісники  $R^k$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілО-;

де  $R^1$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H,  $-C_{1-6}$ алкіл або  $-CF_3$ ;

фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт такої сполуки.

52. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає -H.

53. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає  $-NR^aR^b$ .

54. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає  $-C_{1-6}$ алкільну групу, незаміщену або заміщену  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном.

55. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 54, в якій  $R^1$  означає метил або ізопропіл.

56. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає метильну групу, заміщену  $-OC_{1-4}$ алкілом або  $-NR^eR^f$ .

57. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 56, в якій  $R^1$  означає метоксиметил або піперидинілметил.

58. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає метокси, метилсульфаніл або метилсульфоніл.

59. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^1$  означає циклопропіл.

60. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H; метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил або гексил; етильну або пропі-

льну групу, заміщену  $-OC_{1-4}$ алкілом або  $-NR^eR^d$ ; циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопропілметильну, циклопентилметильну, азиридинільну, піролідінільну, тетрагідрофуранільну, піперидинільну, тетрагідропіранільну, піперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1  $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ильну або фенільну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом,  $-OC_{1-4}$ алкілом або галогеном.

61. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 53, в якій  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H; метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил або гексил; етильну або пропільну групу, заміщену  $-OC_{1-4}$ алкілом або  $-NR^eR^d$ ; циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопропілметильну, циклопентилметильну, азиридинільну, піролідінільну, тетрагідрофуранільну, піперидинільну, тетрагідропіранільну, піперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1  $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ильну або фенільну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом,  $-OC_{1-4}$ алкілом або галогеном.

62. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H, метил, метоксіетил, циклопропіл, циклопропілметил, 2-піперидин-1-ілетил або 2-диметиламіноетил.

63. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азиридинільну, піролідінільну, піперидинільну, 2-оксопіперидин-1-ильну, піперазинільну, оксопіперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1  $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ильну, 1,1-діоксо-1  $\lambda^6$ -[1,2]тіазинан-2-ильну або азепанільну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом,  $-OH$  або  $-CO_2H$ .

64. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

65. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл.

66. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

67. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

68. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^2$  означає -H або метил.

69. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 68, в якій  $R^2$  означає -H.

70. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ .

71. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ .

72. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає піридинільну, тіазолільну або піридазинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ .

73. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ .

74. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає бензильну або фенетильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ .

75. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^3$  означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним замісником  $R^9$ .

76. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій кожен замісник  $R^9$  незалежно означає  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-OH$ ,  $-OC_{1-6}$ алкіл, фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^h)R^i$ ,  $-C(O)N(R^h)R^i$ ,  $-N(R^h)C(O)R^i$ ,  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^h)R^i$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-C(R^j)_2-CN$  або  $-C(R^j)_2-OH$ .

77. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій дві суміжні групи  $R^9$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілО-.

78. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій кожен замісник  $R^9$  незалежно означає ізопропіл, трет-бутил,  $-CF_3$ , хлор,  $-OCF_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OCH_3$ , фенокси, бром,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$  або  $-SCF_3$ ; або два суміжних замісники  $R^9$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілО-.

79. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій кожен замісник  $R^9$  незалежно означає ізопропіл, трет-бутил,  $-CF_3$ , хлор,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-OH$  або  $-SO_2CF_3$ .

80. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H, метил або етил.

81. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^j$  означає -H, метил або етил.

82. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає фенільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ .

83. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає фенільну групу, заміщену  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $-C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}$ алкілом,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$  або  $-SO_2CF_3$ .

84. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ .

85. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-CF_3$ ,  $-NO_2$  або  $-N(R^l)R^m$ .

86. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-Cl$ ,  $-Br$ , метил або  $-SO_2CH_3$ .

87. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає хіноксалініл або фталізініл.

88. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $Ag$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, заміщену біля атома вуглецю в кільці в орто-положенні відносно місця приєднання замісником  $R^k$ .

89. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій кожен замісник  $R^k$  незалежно означає  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-OH$ , фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^l)R^m$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл; або два суміжних замісники  $R^k$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілО-.

90. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій кожен замісник  $R^k$  незалежно означає  $-N(R^l)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)SO_2CF_3$  або  $-N(R^l)SO_2CH_3$ .

91. Сполука, фармацевтично прийнятна сіль, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активний метаболіт за п. 51, в якій  $R^l$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H, метил, етил або  $-CF_3$ .

92. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій  $R^l$  означає -H,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-O-$

C<sub>1-6</sub>алкіл, -S-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>алкіл або -CH<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає піридиньну, піримідиньну, піразиньну, хінолініньну або ізохінолініньну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>.

93. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -H, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>алкіл або -CH<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає бензильну, фенетильну, інданільну, піридиньну, піримідиньну, піразиньну, хінолініньну або ізохінолініньну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>, де кожен замісник R<sup>k</sup> означає -C<sub>2-6</sub>алкіл, -OH, фенокси, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>1</sup>)R<sup>m</sup>, -C(O)N(R<sup>1</sup>)R<sup>m</sup>, -N(R<sup>1</sup>)C(O)R<sup>m</sup>, N(R<sup>1</sup>)SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, -N(R<sup>1</sup>)SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)R<sup>m</sup>, -SCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H або -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл; або два суміжних замісники R<sup>k</sup>, взяті разом, утворюють -OC<sub>1-2</sub>алкілO-.

94. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -H, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>алкіл або -CH<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає бензильну або фенетильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає 2-піридил, заміщений -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub> або -N(R<sup>1</sup>)R<sup>m</sup>.

95. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -C<sub>1-6</sub>алкіл; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає фенільну, піридиньну, піримідиньну, піразиньну, хінолініньну або ізохінолініньну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає фенільну, піридиньну, піримідиньну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>.

96. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -H, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C<sub>1-6</sub>алкіл, -O-C<sub>1-6</sub>алкіл, -S-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-6</sub>алкіл або -CH<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>f</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, піридиньну, піримідиньну, піразиньну, хінолініньну або ізохінолініньну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>.

97. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>, де кожен замісник R<sup>g</sup> означає -C<sub>1-6</sub>алкіл, -OH, -OC<sub>1-6</sub>алкіл, фенокси, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup>, -C(O)N(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup>, -N(R<sup>h</sup>)C(O)R<sup>i</sup>, -N(R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(O)C<sub>1-6</sub>алкіл, -S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкіл, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup>, -SCF<sub>3</sub>, галоген, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкіл, -C(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>-CN або -C(R<sup>i</sup>)<sub>2</sub>-OH; або два суміжних замісники R<sup>g</sup>, взяті разом, утворюють -OC<sub>1-2</sub>алкілO-; і Ag означає фенільну, піридиньну, піримідиньну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>.

98. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51, в якій R<sup>1</sup> означає -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>2</sup> означає -H; R<sup>3</sup> означає фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, піридиньну, піримідиньну, піразиньну, хінолініньну або ізохінолініньну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>g</sup>; і Ag означає фенільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками R<sup>k</sup>.

99. Сполука, яку вибирають з групи, що включає (4-трет-бутилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трифторметилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-хлорфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](3-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін;

[2-(4-фторфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-(2-хлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(3,4-дихлорбензил)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(5-трифторметилпіридин-2-іл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

ізохінолін-1-іл[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(6-трифторметилпіридин-3-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(5-трифторметилпіридин-2-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -(3-хлор-4-трифторметилфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
(4-бромфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 $N^4$ -(4-трет-бутилфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -(4-хлорфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 $N^2$ -феніл- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^2$ -циклопропіл- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
[2-азетидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-4-карбонову кислоту;  
 $N^2$ -(2-піперидин-1-ілетил)- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-4-ол;  
[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 $N^9$ -(тетрагідропіран-4-іл)- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;





[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]піримідин-4-іламін;  
 [2-піролідин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]піримідин-2-іламін;  
 [2-(3,4-дихлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 (3,4-дихлорфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід;  
 N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]феніл}метансульфонамід;  
 2-{4-[2-азетидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 2-{4-[2-азепан-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 N<sup>2</sup>-(2-диметиламіноетил)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>4</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.  
 100. Сполука, що вибирається з групи, яка включає  
 N-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-{[4-(трифторметил)феніл]метил}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[2-(2-фторфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[2-(2-бромфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-{[2,6-дихлорфеніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-{[2-хлорфеніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[4-(1,1-диметилетил)циклогексил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[2-(3-хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[2-(4-хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;

N-[2-(2,6-дихлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-{2-[2-(метилокси)феніл]етил}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N,N-диметил-4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}аміно)бензамід;  
 N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-метил-2-[4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}аміно)феніл]пропаннітрил;  
 4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}аміно)бензойну кислоту;  
 N-біфеніл-4-іл-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-(4-циклогексилфеніл)-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-(4-піперидин-1-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-(4-морфолін-4-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-[4-(метилсульфаніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-(4-нітрофеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-[4-(1-метилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1,1-диметилетил)-N-[4-(1-метилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1,1-диметилетил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 хлористоводневу сіль N-(2,3-дигідро-1Н-інден-5-іл)-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну;  
 2-(1-метилетил)-N-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[4-(1,1-диметилетил)-3-нітрофеніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-фуран-2-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-фуран-2-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;



іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфоніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-(1-метилетил)-N-[4-(метилсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
метил-5-хлор-6-[2-(метилсульфоніл)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-д]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксилат;  
2-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-2,4-діамін;  
2-[3-(метилокси)піперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-[(2S)-2-(метилокси)метил]піролідин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-(фуран-2-ілметил)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-2,4-діамін;  
2-азетидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-2,4-діамін;  
2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-амін;

(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(2-метилпіролідін-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1,4-оксазепан-4-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(2-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-N-(4-(трифторметил)феніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-піролідін-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-азетидин-1-іл-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[3,4-дихлорфеніл)метил]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-N-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>4</sup>-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
2-азепан-1-іл-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>4</sup>-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піролідін-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
[1-(4-[(4-(трифторметил)феніл)аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піперидин-2-іл]метанол;  
[(2S)-1-(4-[(4-(трифторметил)феніл)аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідін-2-іл]метанол;

N<sup>2</sup>-(2-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-(3-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-(4-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N-{2-[2-(1-метилетил)-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід;  
2-(1-метилетил)-7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-(3-амінопіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-2-(1-метилетил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
5-хлор-6-[2-(1-метилетил)-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-карбонову кислоту;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[5-нітро-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(1-метилетил)-7-[5-нітро-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-(5-фтор-3-метилпіридин-2-іл)-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-карбонітрил;  
2-(4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксамід;  
7-(3-фторпіридин-2-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-піперидин-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(2-піперидин-1-іл-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-сульфонамід;



2-[(фенілметил)сульфаніл]-N-[4-  
(трифторметил)феніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-N-[4-  
(трифторметил)феніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-N-[4-  
(трифторметил)феніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
1-[(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-  
трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-(4-  
трифторметилфеніл)амін;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-  
трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-(4-  
трифторметилфеніл)амін;  
2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
1-({7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-({4-  
[(трифторметил)сульфоніл]феніл]аміно}-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-  
іл)сульфаніл)пропан-2-ол;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-  
трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-(4-  
трифторметансульфонілфеніл)амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-  
[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-N-[2-метил-4-  
(трифторметил)феніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-N-[2-метил-4-  
(трифторметил)феніл]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
1-[(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-*S*-(4-{[2-метил-4-  
(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-*S*-(4-{[2-метил-4-  
(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;



2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-[(1-метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 1-[(7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол;  
 2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-тіо-3-S-[7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]пентитол;  
 2-(пропілсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 метиловий ефір 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонової кислоти;  
 2-(1-метилетил)-N-(4-піролідін-1-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 N,N-диметил-4-{2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно}бензолсульфонамід;  
 1-[4-{(2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}етанон;  
 (3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]амін;  
 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонітрил;  
 2-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-1-ол;  
 2-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонітрил;  
 метиловий ефір 2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
 (6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]амін;  
 метиловий ефір 4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
 4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту;

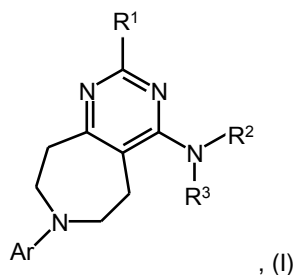
2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 (6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]амін;  
 2-{2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонової кислоти;  
 метиловий ефір 5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]нікотинової кислоти;  
 {5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метанол;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^6$ -[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
 2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}-N-метилізобутирамід;  
 [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]амін;  
 (4-метансульфонілфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(трифторметансульфонілфеніл)амін];  
 1,1,1-трифтор-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 2-{2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-1-ол;  
 [4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 $N^6$ -[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]- $N^2$ -метил-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
 2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
 $N^6$ -[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
 [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;

метиловий ефір 2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти; 2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту; 1-[4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанол; [4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; N,N-диметил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід; метиловий ефір 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти; (6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; 1-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонову кислоту; (1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол; [4-(1-диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; амід 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти; метиламід 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти; N-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід; N,N-диметил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід; [4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1,1-диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; N<sup>6</sup>-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін; N<sup>2</sup>-метил-N<sup>6</sup>-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;

іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін;  
2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
N-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
N,N-диметил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
2-{2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту;  
метиловий ефір 2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}-N,N-диметилізобутирамід;  
N-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
(6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін;  
(4-бромфеніл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5,-d]азепін-4-іл)амін;  
[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін;  
[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін;  
[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін;  
метиламід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5,-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
амід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
(4-бромфеніл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін;  
(4-метансульфонілфеніл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін;  
(1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-

піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін;  
 [4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(1,1-диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 2-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-1-ол;  
 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
 [4-(1,1-диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 метиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 [4-(1-метиламінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [4-(1-диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 диметиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 амід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 метиловий ефір 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
 [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піролідін-1-сульфоніл)феніл]амін;  
 (1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-

піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
 [2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін;  
 [2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін;  
 [2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;  
 [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(1-метиламінометилциклопропіл)феніл]амін;  
 [4-(1-диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 диметиламід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 амід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 (1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
 метиловий ефір 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 [4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
 метиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 диметиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.  
 101. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 1.  
 102. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль за п. 51.  
 103. Фармацевтична композиція для лікування захворювання, порушення або стану, що підлягає лікуванню, опосередкованого активністю TRPV1, що містить  
 (а) ефективну кількість агента, що вибирають з групи, яка включає сполуки формули (I):



де

$R^1$  означає -H;  $-NR^aR^b$ ; -OH;  $-C_{1-6}$ алкілну,  $-OC_{1-6}$ алкілну,  $-O$ -(насичену моноциклічну циклоалкілну),  $-OC_{1-6}$ алкіл-(насичену моноциклічну циклоалкілну),  $-O$ -(насичену моноциклічну гетероциклоалкілну),  $-O$ -фенільну,  $-O$ -бензильну,  $-S-C_{1-6}$ алкілалкілну,  $-S$ -(насичену моноциклічну циклоалкілну),  $-S-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкілну),  $-S$ -(насичену моноциклічну гетероциклоалкілну),  $-S$ -фенільну,  $-S$ -бензильну або  $-SO_2-C_{1-6}$ алкілну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^eR^f$  і галогену; або фенільну, моноциклічну циклоалкілну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном;

де  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H;  $C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{2-3}$ алкілну групу, заміщену -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^cR^d$  або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкілну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкілну), насичену моноциклічну гетероциклоалкілну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну гетероциклоалкілну), фенільну, бензильну або  $-C_{1-6}$ алкіл-(моноциклічну гетероарильну) групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^pR^q$  і галогену; або

$R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкілну або місточкову біциклічну гетероциклоалкілну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу,  $-C_{1-6}$ алкіл-OH,  $-C_{1-2}$ алкіл- $OC_{1-2}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^pR^q$ , галогену,  $-C_2H$  і бензилу; де  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^p$  і  $R^q$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^e$  і  $R^f$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

$R^2$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;

$R^3$  означає моноциклічну циклоалкілну, фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тіазолільну, тіофенільну, піридинільну, піридилметильну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, бензотіадіазолільну, хінолінілну, ізохінолінілну, тетрагід-

рохінолінілну або тетрагідроізохінолінілну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^9$ ;

де кожен замісник  $R^9$  означає  $-C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{1-4}$ алкіл-OH, незаміщений або заміщений  $-CF_3$ ; насичений моноциклічний циклоалкіл; -OH;  $-OC_{1-4}$ алкіл; фенокси;  $-CN$ ;  $-NO_2$ ;  $-NCR^1R^1$ ;  $-C_{1-4}$ алкіл- $N(R^h)R^i$ ;  $-C(O)N(R^h)R^i$ ;  $-N(R^h)C(O)R^i$ ;  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл;  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл;  $-SO_2CF_3$ ;  $-SO_2N(R^h)R^i$ ;  $-SCF_3$ ; галоген;  $-CF_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CN$ ;  $-C(R^j)(R^x)-OH$ ;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2H$ ;  $-C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)R^i$ ; феніл або моноциклічний гетероарил; або два суміжних замісники  $R^9$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^h$  і  $R^i$  (при наявності обох елементів) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкілну групу;

$R^j$  незалежно означає -H,  $-C_{1-6}$ алкіл або  $-CF_3$ ;

$R^x$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^j$  і  $R^x$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічне циклоалкільне кільце; і

Ar означає фенільну, піридинільну, імідазолільну, піримідинільну, піридазинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^k$ ;

де кожен замісник  $R^k$  незалежно означає  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-2}$ алкіл-OH, -OH,  $-OC_{1-6}$ алкіл, фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^1)R^m$ ,  $-C(O)N(R^1)R^m$ ,  $-N(R^1)C(O)R^m$ ,  $-N(R^1)SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-N(R^1)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^1)R^m$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $C_2C_{1-6}$ алкіл; або два суміжних замісники  $R^k$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^1$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H,  $-C_{1-6}$ алкіл, насичений моноциклічний циклоалкіл або  $-CF_3$ ;

їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки або фармацевтично активні метаболіти; і

(b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

104. Фармацевтична композиція за п. 103, в якій зазначений агент вибирають із групи, що включає (4-трет-бутилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трифторметилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-хлорфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[illegible]

(7-хіноксалин-2-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
[7-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[7-(6-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[7-(3-метилхіноксалин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилхіноксалин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-метансульфонілпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[7-фталазин-1-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[7-(5-метилпіримідин-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
[2-піридин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-піридин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(6-трифторметилпіридин-3-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(5-трифторметилпіридин-2-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -(3-хлор-4-трифторметилфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
(4-бромфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 $N^4$ -(4-трет-бутилфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 $N^2, N^2$ -диметил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -(4-хлорфеніл)- $N^2, N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;

4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензолсульфонамід;  
N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>4</sup>-(4-нітрофеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-(3,4-дихлорбензил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;  
[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;  
[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
метиловий ефір 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензонітрил;  
N<sup>4</sup>-(4-диметиламінофеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
(3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
N<sup>4</sup>-(4-метоксифеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-індан-2-іл-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
[7-(5-аміно-3-метилпіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[7-(2-амінофеніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-ізопропіл-7-(2-нітрофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[7-(3-амінопіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]феніл}метансульфонамід;  
4-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піперазин-2-он;  
(R)-1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піперидин-3-ол;  
[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-

піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 $N^2$ -(2-метоксietил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 (S)-1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піперидин-3-ол;  
 $N^2$ -циклопропілметил-N-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 1-[4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]етанон;  
 4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензонітрил;  
 (3,4-дихлорбензил)[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 [2-піперазин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-тіоморфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилсульфонілфеніл)амін;  
 [2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 метиловий ефір 4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилсульфанілфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]піримідин-4-іламін;  
 [2-піролідін-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]піримідин-2-іламін;  
 [2-(3,4-дихлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 (3,4-дихлорфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 $N$ -{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл]метансульфонамід;  
 $N$ -{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]феніл]метансульфонамід;  
 2-[4-[2-азетидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-2-ол;

2-[4-[2-азепан-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-2-ол;  
 $N^2$ -(2-диметиламіноетил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.  
 105. Фармацевтична композиція за п. 103, в якій зазначений агент вибирають із групи, що включає  
 $N$ -{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N$ -{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)- $N$ -{[4-(трифторметил)феніл]метил}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[2-(2-фторфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[2-(2-бромфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -{[2,6-дихлорфеніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -{[2-хлорфеніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[4-(1,1-диметилетил)циклогексил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[2-(3-хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[2-(4-хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -[2-(2,6-дихлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)- $N$ -{2-[2-(метилокси)феніл]етил}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N,N$ -диметил-4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно}бензамід);  
 $N$ -[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 2-метил-2-[4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно}феніл)пропаннітрил];  
 4-({2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно}бензойну кислоту);  
 $N$ -біфеніл-4-іл-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
 $N$ -(4-циклогексилфеніл)-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;





(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-е]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
2-азетидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-{2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]бензол-1,4-діамін;  
4-(1,1-диметилетил)-N<sup>1</sup>-{2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]бензол-1,3-діамін;  
4-(1,1-диметилетил)-N<sup>1</sup>-{2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]бензол-1,3-діамін;  
7-[5-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфаніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфаніл)-N-(1-метил-1,2,3,5-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(метилсульфоніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(1-метилетил)-N-[4-(метилсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
метил-5-хлор-6-[2-(метилсульфоніл)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксілат;  
2-(1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;

(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-азетидин-1-іл-N-[3,4-дихлорфеніл]метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(2*R*,6*S*)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(1,4-оксазепан-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(4-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(3-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(2-метилпіролідін-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1,4-оксазепан-4-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(2-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-піролідін-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;

2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[2-(1-метилетил)піролідин-1-іл]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-(циклогексилметил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
[4-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]морфолін-2-іл]метанол;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-(1-метилетил)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
[4-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]морфолін-2-іл]метанол;  
2-[2-(1-метилетил)піролідин-1-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-циклогексил-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
2-[(2S або 2R)-2-метилпіперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(2S або 2R)-2-метилпіперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-(2-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-(3-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-(4-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N-{2-[2-(1-метилетил)-4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7H-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід;  
2-(1-метилетил)-7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
7-(3-амінопіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
7-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
7-(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;

2-[[{(4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]метил]окси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-циклогексилетил)окси]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклопентилокси)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(піролідін-1-ілсульфоніл)феніл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-(1-метилетил)піролідін-3-іл]окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-циклогексилетил]окси]-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-циклопропілетил]окси]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-циклогексилетил]окси]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклопентилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-циклогексилетил]окси]-N-[4-(піролідін-1-ілсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[[1-циклопропілетил]окси]-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;

2-[(1-метилетил)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(фенілокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(бутилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-ол;  
2-(етилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(метилокси)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-метил-2-[4-((2-[(метилокси)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропаннітрил;  
2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(фенілсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(фенілметил)сульфаніл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
1-[(4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)амін;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-(4-трифторметилфеніл)амін;  
2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;

2-(циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
1-({7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]аміно)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]сульфаніл)пропан-2-ол;  
[2-(2-метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-(4-трифторметансульфонілфеніл)амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
1-((4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл)пропан-2-ол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-S-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-S-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;  
2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
1-({7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл)пропан-2-ол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-тіо-3-S-{7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]пентитол;  
2-(пропілсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
метиловий ефір 2-метил-2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонової кислоти;

2-(1-метилетил)-N-(4-піролідин-1-іл)феніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N,N-диметил-4-((2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензолсульфонамід;  
1-[4-((2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанон;  
(3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
2-метил-2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонітрил;  
2-метил-2-[4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-1-ол;  
2-метил-2-[4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонітрил;  
метиловий ефір 2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
(6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
метиловий ефір 4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту;  
2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-2-ол;  
(6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
2-[2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-2-ол;  
2-метил-2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонову кислоту;  
метиловий ефір 5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]нікотинової кислоти;  
{5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метанол;  
N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>6</sup>-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
2-[4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]-N-метилізобутирамід;





[4-(1-метиламінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>6</sup>-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>6</sup>-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін;  
1,1,1-трифтор-2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін;  
(6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
2-{2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту;  
метиловий ефір 2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
(3-фтор-4-трифторметилфеніл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
N-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідол[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
N,N-диметил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;  
2-{2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойну кислоту;  
метиловий ефір 2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}-N,N-диметилізобутирамід;  
N-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід;

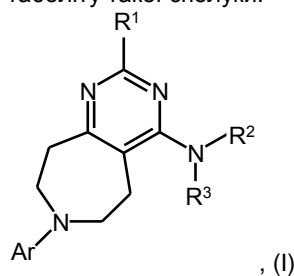


амід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 (1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
 метиловий ефір 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 [4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
 метиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 диметиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.

106. Фармацевтична композиція за п. 103, яка додатково містить анальгетик, що вибирають із групи, яка включає опіоїди і нестероїдні протизапальні засоби.

107. Фармацевтична композиція за п. 103, яка додатково містить додатковий активний інгредієнт, що вибирають із групи, яка включає аспірин, ацетамінофен, опіоїди, ібупрофен, напроксен, інгібітори COX-2, габапентин, прегабалін і трамадол.

108. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає або у якого діагностоване захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, опосередкований активністю TRPV1, що включає введення зазначеному суб'єкту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятих проліків або фармацевтично активного метаболіту такої сполуки:



де  $R^1$  означає -H,  $-NR^aR^b$ , -OH,  $-C_{1-6}$ алкільну,  $-OC_{1-6}$ алкільну,  $-O$ -(насичену моноциклічну циклоалкільну),  $-OC_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну),  $-O$ -(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну),  $-O$ -фенільну,  $-O$ -бензильну,  $-S-C_{1-6}$ алкільну,  $-S$ -(насичену моноциклічну циклоалкільну),  $-SC_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну),  $-S$ -(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну),  $-S$ -фенільну,  $-S$ -бензильну або  $-SO_2-C_{1-6}$ алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^eR^f$  і галогену; або фенільну, моноциклічну циклоалкільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном;  
 де  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H;  $C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{2-3}$ алкільну групу, заміщену -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкільну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), насичену моноциклічну гетероциклоалкільну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), фенільну, бензильну або  $-C_{1-6}$ алкіл(моноциклічну гетероарильну) групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-6}$ алкілу,  $-NR^pR^q$  і галогену; або  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну або місточкову біциклічну гетероциклоалкільну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу,  $-C_{1-4}$ алкіл-OH,  $-C_{1-2}$ галкіл- $OC_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^pR^q$ , галогену,  $-C_2H$  і бензилу;  
 де  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 де  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^p$  і  $R^q$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 де  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^e$  і  $R^f$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 $R^2$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;  
 $R^3$  означає моноциклічну циклоалкільну, фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тіазолільну, тіофенільну, піридинільну, піридилметильну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, бензотіадіазолільну, хінолінільну, ізохінолінільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідрізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^9$ ;  
 де кожен замісник  $R^9$  означає  $-C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{1-4}$ алкіл-OH, незаміщений або заміщений  $-CF_3$ ; насичений моноциклічний циклоалкіл; -OH;  $-OC_{1-6}$ алкіл; фенокси;  $-CN$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R^h)R^i$ ;  $-C_{1-4}$ алкіл- $N(R^h)R^i$ ;  $-C(O)N(R^h)R^i$ ;  $-N(R^h)C(O)R^i$ ;  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл;  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл;  $-SO_2CF_3$ ;  $-SO_2(R^h)R^i$ ;  $-SCF_3$ ; галоген;  $-CF_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CN$ ;  $-C(R^j)(R^x)-OH$ ;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2H$ ;  $-C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)R^i$ ; феніл або моноциклічний гетероарил; або два суміжних замісники  $R^9$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкіл-O-;  
 де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^h$  і  $R^i$  (при наявності обох елементів) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну групу;  
 $R^j$  незалежно означає -H,  $-C_{1-6}$ алкіл або  $-CF_3$ ;

алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^eR^f$  і галогену; або фенільну, моноциклічну циклоалкільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}$ алкілом, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном;  
 де  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означають -H;  $C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{2-3}$ алкільну групу, заміщену -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілом,  $-NR^eR^f$  або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкільну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), насичену моноциклічну гетероциклоалкільну,  $-C_{1-6}$ алкіл(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), фенільну, бензильну або  $-C_{1-6}$ алкіл(моноциклічну гетероарильну) групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-6}$ алкілу,  $-NR^pR^q$  і галогену; або  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну або місточкову біциклічну гетероциклоалкільну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з  $-C_{1-6}$ алкілу,  $-C_{1-4}$ алкіл-OH,  $-C_{1-2}$ галкіл- $OC_{1-6}$ алкілу, -OH,  $-OC_{1-4}$ алкілу,  $-NR^pR^q$ , галогену,  $-C_2H$  і бензилу;  
 де  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 де  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означають -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^p$  і  $R^q$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 де  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^e$  і  $R^f$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;  
 $R^2$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;  
 $R^3$  означає моноциклічну циклоалкільну, фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тіазолільну, тіофенільну, піридинільну, піридилметильну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, бензотіадіазолільну, хінолінільну, ізохінолінільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідрізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^9$ ;  
 де кожен замісник  $R^9$  означає  $-C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{1-4}$ алкіл-OH, незаміщений або заміщений  $-CF_3$ ; насичений моноциклічний циклоалкіл; -OH;  $-OC_{1-6}$ алкіл; фенокси;  $-CN$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R^h)R^i$ ;  $-C_{1-4}$ алкіл- $N(R^h)R^i$ ;  $-C(O)N(R^h)R^i$ ;  $-N(R^h)C(O)R^i$ ;  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл;  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл;  $-SO_2CF_3$ ;  $-SO_2(R^h)R^i$ ;  $-SCF_3$ ; галоген;  $-CF_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CN$ ;  $-C(R^j)(R^x)-OH$ ;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^x)-CO_2H$ ;  $-C(R^j)(R^x)-C(O)N(R^h)R^i$ ; феніл або моноциклічний гетероарил; або два суміжних замісники  $R^9$ , взяті разом, утворюють  $-OC_{1-2}$ алкіл-O-;  
 де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означають -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^h$  і  $R^i$  (при наявності обох елементів) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну групу;  
 $R^j$  незалежно означає -H,  $-C_{1-6}$ алкіл або  $-CF_3$ ;

$R^x$  означає -H або - $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^j$  і  $R^x$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічне циклоалкільне кільце; і Ag означає фенільну, піридиньну, імідазолільну, піримідинільну, піридазинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^k$ ;

де кожен замісник  $R^k$  незалежно означає - $C_{1-6}$ алкіл, - $C_{1-2}$ алкіл-ОН, -ОН, - $OC_{1-6}$ алкіл, фенокси, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^1$ ) $R^m$ , -C(O)N( $R^1$ ) $R^m$ , -N( $R^1$ )C(O) $R^m$ , -N( $R^1$ )SO<sub>2</sub> $C_{1-6}$ алкіл, -N( $R^1$ )SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O) $C_{1-6}$ алкіл, -S(O)<sub>0-2</sub>- $C_{1-6}$ алкіл, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N( $R^1$ ) $R^m$ , -SCF<sub>3</sub>, галоген, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H або  $C_2C_{1-6}$ алкіл; або два суміжних замісники  $R^k$ , взяті разом, утворюють - $OC_{1-2}$ алкілО-;

де  $R^1$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означають -H, - $C_{1-6}$ алкіл, насичений моноциклічний циклоалкіл або -CF<sub>3</sub>.

109. Спосіб за п. 108, в якому зазначену сполуку вибирають із групи, що включає

(4-трет-бутилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трифторметилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-хлорфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](3-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін;

[2-(4-фторфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-(2-хлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(3,4-дихлорбензил)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(5-трифторметилпіридин-2-іл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

ізохінолін-1-іл[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]хінолін-3-іламін;

[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;

[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-феноксифеніл)амін;

(4-трифторметилфеніл)[7-(4-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(7-піримідин-2-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;

(7-піразин-2-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін;

[7-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)[7-(6-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

(4-трет-бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;

[2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-метансульфонілпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

(4-трет-бутилфеніл)(7-фталазин-1-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін;

1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-4-ол;  
[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
N-(тетрагідропіран-4-іл)-N<sup>4</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
[2-метокси-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
N<sup>4</sup>-(3,4-дихлорфеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-(4-метокси-3-трифторметилфеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
2-[4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл]-2-метилпропіонітрил;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-піперидин-1-ілметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
(4-трет-бутилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
N<sup>4</sup>-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;  
N<sup>4</sup>-бензил-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензолсульфонамід;  
N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-N<sup>4</sup>-(4-нітрофеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-(3,4-дихлорбензил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;  
[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;  
[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
метиловий ефір 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензонітрил;  
N<sup>4</sup>-(4-диметиламінофеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;

(3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 $N^4$ -(4-метоксифеніл)- $N^2$ , $N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 $N^4$ -індан-2-іл- $N^2$ , $N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 [7-(5-аміно-3-метилпіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [7-(2-амінофеніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(2-нітрофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [7-(3-амінопіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідро-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]феніл}метансульфонамід;  
 4-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперазин-2-он;  
 (R)-1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-3-ол;  
 [2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 $N^2$ -(2-метоксietил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 (S)-1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-3-ол;  
 $N^2$ -циклопропілметил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}етанон;  
 4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензонітрил;  
 (3,4-дихлорбензил)[2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 [2-піперазин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-тіоморфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;

[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін;  
 [2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 метиловий ефір 4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилсульфанілфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]піримідин-4-іламіні;  
 [2-піролідин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
 [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]піримідин-2-іламіні;  
 [2-(3,4-дихлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 (3,4-дихлорфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
 N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідро-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід;  
 N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідро-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]феніл}метансульфонамід;  
 2-{4-[2-азетидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 2-{4-[2-азепан-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол;  
 $N^2$ -(2-диметиламіноетил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
 і їх фармацевтично прийнятні солі.  
 110. Спосіб за п. 108, в якому зазначену сполуку вибирають із групи, що включає  
 N-{[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]метил}-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
 2-(1-метилетил)-N-{[4-(трифторметил)феніл]метил}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
 N-[2-(2-фторфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
 N-[2-(2-бромфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
 N-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;



2-метил-2-[4-{{2-(1-метилетил)-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}аміно)феніл]пропанову  
кислоту;  
4-{{2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-  
іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-  
іл}аміно)бензойну кислоту;  
2-метил-2-[4-{{2-піперидин-1-іл-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}аміно)феніл]пропанову  
кислоту;  
2-(1-метилетил)-N-(5-метилпіразин-2-іл)-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[6-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-2-(1-  
метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-  
6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-  
6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-  
метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)амін;  
2-піридин-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-  
[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-  
5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-  
6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-  
трифторметилпіразин-2-іл)амін;  
[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-  
6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-  
трифторметилпіразин-2-іл)амін;  
2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-  
[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-  
5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[5-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-e]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[5-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
2-азетидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-  
N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-{{2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-  
іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-  
іл}бензол-1,4-діамін;  
4-(1,1-диметилетил)-N<sup>1</sup>-{{2-(1-метилетил)-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}бензол-1,3-діамін;  
4-(1,1-диметилетил)-N<sup>1</sup>-{{2-піперидин-1-іл-7-[3-  
(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-  
піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}бензол-1,3-діамін;  
7-[5-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(1,1-  
диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-  
7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-  
тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-  
(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-  
іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-  
амін;



2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-азепан-1-іл-N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-N<sup>2</sup>-[2-(диметиламіно)етил]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін;  
2-азетидин-1-іл-N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-азетидин-1-іл-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(1,4-оксазепан-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(4-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-

N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піролідин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
[1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піперидин-2-іл]метанол;  
[(2S)-1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідин-2-іл]метанол;  
[(2R)-1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідин-2-іл]метанол;  
[(2S)-1-(7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-{[3-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідин-2-іл]метанол;  
N<sup>2</sup>-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>4</sup>-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-N<sup>2</sup>-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-(тетрагідрофуран-3-іл)-N<sup>4</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
N<sup>2</sup>-циклогексил-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>4</sup>-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
2-(7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[2-(1-метилетил)піролідин-1-іл]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-(циклогексилметил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;  
[4-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]морфолін-2-іл]метанол;  
N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-(1-метилетил)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-e]азепін-2,4-діамін;  
[4-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]морфолін-2-іл]метанол;  
2-[2-(1-метилетил)піролідин-1-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N<sup>2</sup>-циклогексил-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N<sup>4</sup>-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін;

N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-піперидин-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(2-піперидин-1-іл-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід;  
N-циклопропіл-2-(2-піперидин-1-іл-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід;  
N-(1-метилетил)-2-(2-піперидин-1-іл-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід;  
7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід;  
метил-5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-карбоксилат;  
2-(метилсульфаніл)-7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
[7-(3-етансульфонілпіридин-2-іл)-2-метилсульфаніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін;  
{5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-іл}метанол;  
2-(((4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)окси-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-{{(трифторметил)сульфоніл}феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-циклогексилетил)окси]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-(циклопентилокси)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;  
N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін;



1-[(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-*S*-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-*S*-(4-{[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)-3-тіопентитол;  
2-[(фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-*N*-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-(циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-*N*-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-[(1-метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-*N*-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
1-({7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)сульфаніл)пропан-2-ол;  
2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-тіо-3-*S*-(7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл)пентитол;  
2-(пропілсульфаніл)-*N*-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
метиловий ефір 2-метил-2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонової кислоти;  
2-(1-метилетил)-*N*-(4-піролідін-1-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-*N*-(4-{(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін;  
*N,N*-диметил-4-(2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно)бензолсульфонамід;  
1-[4-({2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно)феніл]етанон;  
(3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін;  
2-метил-2-[4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонітрил;  
2-метил-2-[4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-1-ол;  
2-метил-2-[4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл]пропіонітрил;  
метиловий ефір 2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти;





піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонової кислоти; (4-бромфеніл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; (4-метансульфонілфеніл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; (1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропіл]метанол; [2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін; [4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1,1-диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; 2-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]пропан-1-ол; 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонову кислоту; [4-(1,1-диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; метиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонової кислоти; [4-(1-метиламінometилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; [4-(1-диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін; диметиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонової кислоти; амід 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонової кислоти; метиловий ефір 1-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]циклопропанкарбонової кислоти;



1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піролідин-1-сульфоніл)феніл]амін;  
(1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)амін;  
[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1-метил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)амін;  
[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін;  
[4-(1-амінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(1-метиламінометилциклопропіл)феніл]амін;  
[4-(1-диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
диметиламід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
амід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;

(1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол;  
1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол;  
метиловий ефір 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
[4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін;  
1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонову кислоту;  
метиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
диметиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти;  
і їх фармацевтично прийнятні солі.  
111. Спосіб за п. 108, в якому захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, є болем.  
112. Спосіб за п. 108, в якому захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, є свербжею.  
113. Спосіб за п. 108, в якому захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, є кашлем.  
114. Спосіб за п. 108, в якому захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, є астмою.  
115. Спосіб за п. 108, в якому захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, є запальним захворюванням кишечника.

Перехресне посилання на споріднену заявку  
Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США № 60/785415, поданої 21 березня 2006 р.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до певних сполук тетрагідропіримідоазепіну, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і способів їх застосування дня лікування захворювань, порушень і станів, опосередкованих активністю TRPV1.

Каналоутворювальні білки транзиторного рецепторного потенціалу (TRP) складають велике і різноманітне сімейство білків, експресованих у багатьох тканинах і лініях клітин. Одним представляючим особливий інтерес каналоутворювальним білком TRP є рецептор ванілоїду 1 (TRPV1 або VR1), неселективний  $\text{Ca}^{2+}$  канал, що є молекулярною мішенню для сполук ванілоїду (таких як капсаїцин і резиніфератоксин). Відомо, що такі сполуки

ванілоїду вибірково деполяризують ноцицептори, специфічні основні аферентні нейрони, що беруть участь у передачі сигналів по сигнальному шляху, що викликає відчуття болю. TRPV1 активується різними подразниками, що включають ванілоїди, деполяризацію мембрани, тепло, розтягнення, низьке значення рН, запальні подразники (наприклад, метаболіти ліпоксигенази) і сполуки ендоканобіноїдів. Тому що виявлена активність ноцицепторів сприяє появі у ссавців небажаного болю, запалень, порушення терморегуляції, регуляції тону гладких м'язів і рефлексів, то при лікуванні і профілактиці різних клінічних синдромів важливе значення має модуляція передачі сигналів у зазначеному сигнальному шляху (Caterina, M.J., Pain 2003, 105(1-2), 5-9; Caterina, M.J. et al., Annu. Rev. Neurosci. 2001, 24, 487-517; Tominaga, M. et al., J. Neurobiol. 2004, 61, 3-12; Voets, T. et al., Nature 2004, 430, 748-754).

Завдяки зв'язку TRP1 із сенсорною нервовою системою агоністи й антагоністи TRPV1 можуть бути терапевтично корисні при лікуванні або профілактиці захворювань, порушень і станів, опосередкованих активністю TRPV1, таких як i) біль (наприклад, гострий, хронічний, запальний або нейропатичний біль); ii) свербіж (Kim et al., *Neurosci. Lett.* 2004, 361, 159) і різні запальні захворювання (Stucky, C.L. et al., *Neuroscience* 1998, 84, 1257; Moore, B.A. et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002, 282, G1045; Kwak, J.Y. et al., *Neuroscience* 1998, 86, 619; Morris, V.H. et al., *Pain* 1997, 71, 179; Greiff, L. et al., *Thorax* 1995, 50, 225); iii) захворювання внутрішнього вуха (Balaban, C.D. et al., *Hear. Res.* 2003, 175, 165-70; Zheng, J. et al., *J. Neurophys.* 2003, 90, 444-55); iv) жар і інші порушення або симптоми, пов'язані з терморегуляцією (Jancso-Gabor et al., *J. Physiol.* 1970, 206, 495; Swanson et al., *J. Med. Chem.* 48, 1857; Lida et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 378, 28); v) трахеобронхіальна і діафрагмальна дисфункція і vi) захворювання шлунково-кишкового тракту і сечових шляхів (Lazzeri, M. et al., *Eur. Urology* 200, 792-798; Apostolidis, A. et al., *Urology* 2005, 65, 400-405). Крім того, модулятори TRP1 можуть бути терапевтично корисні при лікуванні або профілактиці стану тривоги (Marsch, R. et al., *J. Neurosci.* 2007, 27(4), 832-839); захворювань очей (таких як глаукома, втрата зору і підвищений внутрішньоочний тиск) (Calkins, D.J. et al., Abstract from ARVO 2006 Annual Meeting, Program. # 1557, Poster #B93); алопеції (наприклад, для стимуляції росту волосся) (Bodo, E. et al., *Am. J. Pathol.* 2005, 166(4), 985-998); діабету (включаючи інсулінрезистентний діабет або діабетичні захворювання, опосередковані чутливістю до інсуліну або секрецією інсуліну) (Razavi, R. et al., *Cell* 2006, 127(6), 1097-1099; Akiba, Y., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 321(1), 219-225).

Ацидоз є добре відомою ознакою ішемії головного мозку. Показник рН тканини може знижуватися до 6 або нижче, що є достатнім для активації каналів TRPV1, експресованих у центральній нервовій системі (CNS). Тому антагоністи TRPV1 можуть бути корисні при лікуванні захворювань, асоційованих зі зниженим припливом крові в CNS або гіпоксією CNS, таких як черепно-мозкова травма, ушкодження спинного мозку, тромбоемболічний або геморагічний удар, мінущі ішемічні порушення мозкового кровообігу, спазм судин головного мозку, гіпоглікемія, зупинка серця, епілептичний статус, перинатальна асфіксія, хвороба Альцгеймера і хорея Гентінгтона.

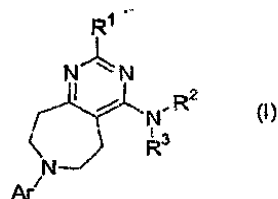
У міжнародній публікації № WO05/014558 (17 лютого 2005 року) описані визначені амінопіримідинові інгібітори потенціалозалежних натрієвих і калієвих каналів. Різні біциклічні піримідини описані як модулятори рецепторів серотоніну в заявці на патент США № 11/460294, поданої 27 липня 2006 року (реєстр повіреного № PRD2511). Конденсовані сполуки піримідину описані як інгібітори потенціалозалежних іонних каналів у міжнародній публікації № WO05/014558. Різні біциклічні піримідини описані як інгібітори каналу TRPV1 також у міжнародній публікації № WO05/066171 і в публікації заявки на патент США 2005/0165032. Однак існує

потреба в сильнодіючих модуляторах TRPV1 з необхідними фармацевтичними властивостями.

Суть винаходу

В даний час встановлено, що певні похідні тетрагідропіримідоазепіну мають TRPV1-модулюючу активність. Таким чином, даний винахід належить до загальних і переважних варіантів здійснення, розглянутих відповідно в незалежних і залежних пунктах прикладеної формули винаходу, що включені в даний опис винаходу як посилання.

Таким чином, одним загальним об'єктом даного винаходу є сполуки наступної формули (I):



де  $R^1$  означає -H, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OH, -C<sub>1-6</sub>алкільну, -OC<sub>1-6</sub>алкільну, -O-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -OC(алкіль-насичену моноциклічну циклоалкільну), -O-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -O-фенільну, -O-бензильну, -S-C<sub>1-6</sub>алкільну, -S-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -SC<sub>1</sub>алкіль(насичену моноциклічну циклоалкільну), -S-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -S-фенільну, -S-бензильну або -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкільну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> і галогену; або фенільну, моноциклічну циклоалкільну або моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену -C<sub>1-6</sub>алкілом, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілом, -NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> або галогеном;

де R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup>, кожен, незалежно означає -H; C<sub>1-6</sub>алкіль; -C<sub>2-3</sub>алкільну групу, заміщену -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілом, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> або галогеном; або насичену моноциклічну циклоалкільну, -C<sub>1</sub>алкіль(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), насичену моноциклічну гетероциклоалкільну, -C<sub>1</sub>алкіль(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), фенільну, бензильну або -C<sub>1</sub>алкіль(моноциклічну гетероарильну) групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup> і галогену; або

R<sup>a</sup> і R<sup>b</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкільну або містечкову біциклічну гетероциклоалкільну групу, незаміщену або заміщену однією, двома або трьома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C<sub>1-6</sub>алкілу, -C<sub>1-4</sub>алкіль-OH, -C<sub>1-2</sub>алкіль-OC<sub>1-2</sub>алкілу, -OH, -OC<sub>1-4</sub>алкілу, -NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>, галогену, -C<sub>2</sub>H і бензилю;

де R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup>, кожен, незалежно означає -H або -C<sub>1-6</sub>алкіль; або R<sup>c</sup> і R<sup>d</sup> разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіль;

де R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup>, кожен, незалежно означає -H або -C<sub>1-6</sub>алкіль; або R<sup>p</sup> і R<sup>q</sup> разом з атомом азоту, до

якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

де  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означає -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^e$  і  $R^f$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичений моноциклічний гетероциклоалкіл;

$R^2$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл;

$R^3$  означає моноциклічну циклоалкілну, фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, тiazолільну, тіофенільну, піридилну, піридилметильну, піримідинільну, піразинільну, піридазинільну, бензотіадіазолільну, хінолінільну, ізохінолінільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідроізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^9$ ;

де кожен замісник  $R^8$  означає  $-C_{1-6}$ алкіл;  $-C_{1-4}$ алкіл-OH, незаміщений або заміщений  $-CF_3$ ; насичений моноциклічний циклоалкіл; -OH;  $-OC_{1-6}$ алкіл; фенокси; -CN;  $-NO_2$ ;  $-N(R^h)R^i$ ;  $-C_{1-4}$ алкіл- $N(R^h)R^i$ ;  $-C(O)N(R^h)R^i$ ;  $-N(R^h)C(O)R^i$ ;  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл;  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл;  $-SO_2CF_3$ ;  $-SO_2N(R^h)R^i$ ;  $-SCF_3$ ; галоген;  $-CF_3$ ;  $-OCF_3$ ;  $-CO_2H$ ;  $-CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^k)CN$ ;  $-C(R^j)(R^k)OH$ ;  $-C(R^j)(R^k)CO_2C_{1-6}$ алкіл;  $-C(R^j)(R^k)CO_2H$ ;  $-C(R^j)(R^k)C(O)N(R^h)R^i$ ; феніл або моноциклічний гетероарил; або два суміжних замісники  $R^9$  разом взяті утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означає -H або  $C_{1-6}$ алкіл; або  $R^h$  і  $R^i$  (при наявності обох елементів) разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють насичену моноциклічну гетероциклоалкілну групу;

$R^j$  незалежно означає -H,  $-C_{1-6}$ алкіл або  $-CF_3$ ;

$R^k$  означає -H або  $-C_{1-6}$ алкіл; або  $R^j$  і  $R^k$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють моноциклічне циклоалкільне кільце; і

Ag означає фенільну, піридилну, імідазолільну, піримідинільну, піридазинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $R^k$ ;

де кожен замісник  $R^k$  незалежно означає  $-C_{1-6}$ алкіл,  $-C_{1-2}$ алкіл-OH, -CH,  $-OC_{1-6}$ алкіл, фенокси, -CN,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $-C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}$ алкіл,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}$ алкіл,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ алкіл,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^l)R^m$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $C_2C_{1-6}$ алкіл; або

два суміжних замісники  $R^k$  разом взяті утворюють  $-OC_{1-2}$ алкілO-;

де  $R^l$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означає -H,  $-C_{1-6}$ алкіл, насичений моноциклічний циклоалкіл або  $-CF_3$ .

Даний винахід належить також до фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично прийнятних метаболітів сполук формули (I). У деяких переважних варіантах здійснення винаходу сполука формули (I) є сполукою, вибраною зі сполук, описаних або наведених як приклади в нижченаведеному докладному описі винаходу.

Іншим загальним об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять (а) ефективну кількість агента, що вибирається зі сполук фо-

рмули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних проліків і фармацевтично активних метаболітів; і (b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

Іншим загальним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування суб'єкта, що страждає або у якого діагностоване захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, опосередкований активністю TRPV1, що включає введення вказаному суб'єкту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули (I), фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятних проліків або фармацевтично прийнятних метаболітів такої сполуки. У деяких переважних варіантах здійснення способу за даним винаходом захворювання, порушення або стан, що піддається лікуванню, вибирають з болю (гострого, хронічного, запального або нейропатичного болю); свербіж або різних запальних захворювань; захворювань внутрішнього вуха; жару й інших станів і порушень терморегуляції; трахеобронхіальної і діафрагмальної дисфункції; захворювань шлунково-кишкового тракту і сечових шляхів і захворювань, асоційованих зі зниженим припливом крові в CNS або гіпоксією CNS.

Додаткові варіанти здійснення, особливості і переваги даного винаходу будуть очевидні з наведеного нижче докладного опису винаходу і практичного здійснення винаходу.

Докладний опис винаходу і переважних варіантів здійснення винаходу

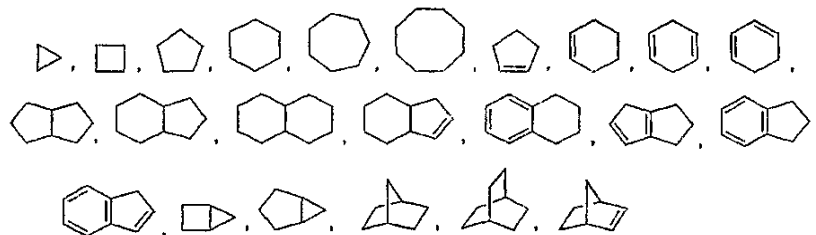
Даний винахід може бути краще зрозумілий з посиланням на наведений нижче опис, що включає словник термінів і приклади здійснення винаходу. Для стислості зміст публікацій, включаючи патенти, наведені в даному описі винаходу, включені в опис винаходу як посилання.

У використовуваному в описі значенні терміни "що включає" і "що містить" використані в даному описі винаходу в широкому змісті, що не має будь-яких обмежень.

Термін "алкіл" означає алкілну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-12 атомів вуглецю. Типові алкільні групи включають метил (Me, що може бути також структурно відображений символом a/), етил (Et), н-пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл (tBu), пентил, ізопентил, трет-пентил, гексил, ізогексил і тому подібні.

Термін "алкеніл" означає алкенільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить 2-12 атомів вуглецю. (Подвійний зв'язок алкенільної групи утворений двома гібридизованими атомами вуглецю  $sp^2$ ). Ілюстративні алкенільні групи включають проп-2-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 2-метилпроп-2-еніл, гекс-2-еніл і тому подібні.

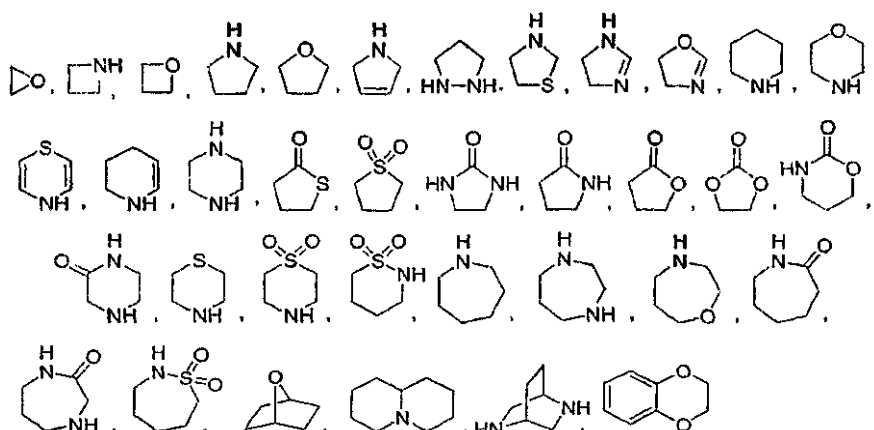
Термін "циклоалкіл" означає насичене або частково насичене, моноциклічне, конденсоване поліциклічне або місточкове поліциклічне вуглецеве кільце, що містить 3-12 атомів в одному вуглецевому кільці. Ілюстративні приклади циклоалкільних груп включають наступні групи:



і тому подібні.

"Гетероциклоалкіл" означає моноциклічну або конденсовану, містечкову або спірополіциклічну кільцеву структуру, що є насиченою або частково насиченою і містить 3-12 атомів в одній кільцевій структурі, вибраних з атомів вуглецю, і до

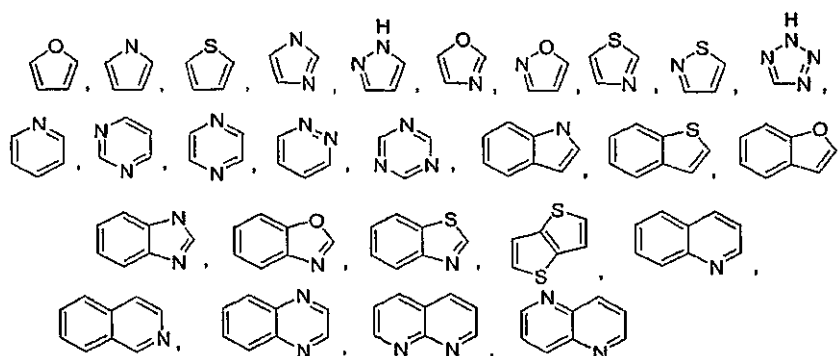
трьох гетероатомів, вибраних з азоту, кисню і сірки. Зазначена кільцева структура може необов'язково містити до двох оксигену у атомів вуглецю або сірки в кільці. Ілюстративні приклади гетероциклоалкільних груп включають:



і тому подібні.

Термін "гетероарил" означає моноциклічний, конденсований біциклічний або конденсований поліциклічний ароматичний гетероцикл (кільцева структура, що містить у кільці атоми, вибрані з

атомів вуглецю, і до чотирьох гетероатомів, вибраних з атомів азоту, кисню і сірки), що містить 3-12 атомів в одному гетероциклі. Ілюстративні приклади гетероарильних груп включають наступні групи:



і тому подібні.

Фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що циклоалкільні, гетероциклоалкільні і гетероарильні групи, наведені або проілюстровані вище, не виключають використання інших груп, тому також можуть бути вибрані додаткові групи, що входять в обсяг визначені вищевказаних термінів.

Термін "галоген" означає хлор, фтор, бром або йод.

Термін "заміщений" означає, що зазначена група або частина має один або декілька замісників. Термін "незаміщений" означає, що зазначена група не має замісників. Термін "необов'язково"

заміщений" означає, що зазначена група може бути не заміщена або заміщена одним або декількома замісниками. Коли термін "заміщений" служить для опису структурної системи, заміщення може мати місце в будь-якому положенні системи з припустимою валентністю. У тих випадках, коли виразно не зазначено, що дана частина або група може бути необов'язково заміщена або заміщена будь-яким зазначеним замісником, вважається, що така частина або група не заміщена.

Будь-яка формула, наведена в даному описі винаходу, служить для позначення сполук, що мають структуру, виражену даною структурною

формулою, а також визначеними варіантами або формами. Зокрема, сполуки, виражені будь-якою формулою, наведеною в даному описі винаходу, можуть мати асиметричні центри і тому існують у різних енантіомерних формах. Всі оптичні ізомери і стереоізомери сполук загальної формули і їхньої суміші входять в обсяг визначення даної формули. Таким чином, будь-яка формула, наведена в даному описі винаходу, служить для позначення рацемату, однієї або декількох енантіомерних форм, однієї або декількох діастереомерних форм, однієї або декількох атропізомерних форм і їхніх сумішей.

Крім того, деякі структури можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів (тобто цис- і транс-ізомерів), таутомерів або атропізомерів. Будь-яка формула, наведена в даному описі винаходу, служить для позначення гідратів, сольватів і поліморфів таких сполук і їхніх сумішей.

Будь-яка формула, наведена в даному описі винаходу, представляє немічені форми, а також мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, виражені формулами, наведеними в даному описі винаходу, за винятком тих випадків, коли один або декілька атомів заміщені атомом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, що можуть бути введені в сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , відповідно. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути використані в дослідженні метаболітів (переважно з  $^{14}\text{C}$ ), дослідженнях реакційної кінетики (наприклад, з  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$ ), у методах виявлення або візуалізації [таких як позитрон-емісійна томографія (PET) або протон-емісійна комп'ютерна томографія (SPECT)], що включає аналізи розподілу в тканинах лікарських засобів або субстратів, або при лікуванні суб'єктів радіоактивними засобами. Зокрема,  $^{18}\text{F}$ - або  $^{11}\text{C}$ -мічена сполука може бути особливо переважною для досліджень PET або SPECT. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто  $^2\text{H}$ ), створює визначені терапевтичні переваги внаслідок більш високої стійкості метаболітів, наприклад, більш тривалого періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення дози. Мічені ізотопами сполуки за даним винаходом і їх проліків можуть бути отримані способами, показаними на схемах або описаними у наведених нижче прикладах і препаративних прикладах, шляхом заміщення не міченого ізотопом реагенту легко доступним міченим ізотопом реагентом.

З посиланням на будь-яку формулу, наведену в даному описі винаходу, слід зазначити, що вибір конкретної групи з переліку можливих груп для зазначеного перемінного елемента не припускає визначення групи для даного перемінного елемента. Іншими словами, при кількарізному використанні перемінного елемента вибір груп із наведеного переліку не залежить від вибору групи для того ж перемінного елемента в іншому випадку.

У переважних варіантах агентів формули (I)  $\text{R}^1$  означає -H або -OH. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає ізопропіл або циклопропіл. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає -O-(насичену

моноциклічну циклоалкільну), -OC<sub>1</sub>алкіл-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -O-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -O-фенільну або -O-бензильну групу, незаміщену або заміщену однією або двома групами, незалежно вибраними з групи, що складається з метилу, етилу і ізопропілу. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає -S-C<sub>1</sub>алкіл, -S-(насичену моноциклічну циклоалкільну), -SC<sub>1</sub>алкіл(насичену моноциклічну циклоалкільну), -S-(насичену моноциклічну гетероциклоалкільну), -S-фенільну або -S-бензильну групу, незаміщену або заміщену метилом, етилом або ізопропілом. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає метилсульфаніл або метилсульфоніл. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає моноциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену метилом. В інших переважних варіантах  $\text{R}^1$  означає фуранільну, тіофенільну, тіазолільну або піридинільну групу, незаміщену або заміщену метилом.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$ , кожен, незалежно означає -H; метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил або гексил; етильну або пропильну групу, заміщену -OC<sub>1-4</sub>алкілом або -NR<sup>C</sup><sub>d</sub>; циклопропильну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопропілметильну, циклопентилметильну, циклогексилметильну, азиридинільну, піролідинільну, тетрагідрофуранільну, піперидинільну, тетрагідропіранільну, піперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-ільну, фенільну або фуранілметильну групу, незаміщену або заміщену метилом або метокси. В інших переважних варіантах  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$ , кожен, незалежно означає -H, метил, ізопропіл, метоксietил, циклопропіл, циклогексил, циклопропілметил, 2-піперидин-1-ілетил або 2-диметиламіноетил. В інших переважних варіантах  $\text{R}^a$  і  $\text{R}^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азиридинільну, піролідинільну, піперидинільну, 2-оксопіперидин-1-ільну, піперазинільну, оксопіперазинільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, 1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-ільну, 1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-[1,2]тіазинан-2-ільну, азапанільну, 1,4-оксазепанільну або 7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-ільну групу, незаміщену або заміщену -C<sub>1-6</sub>алкілом, гідроксиметилом, гідроксietилом, метоксиметилом, метоксietилом, фтором, -OH або -C<sub>2</sub>H.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $\text{R}^c$  і  $\text{R}^d$ , кожний, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл, морфолініл або піролідиніл.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $\text{R}^3$  означає моноциклічну циклоалкільну, піридинметильну, бензотіадіазолільну, тетрагідрохінолінільну або тетрагідрізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним, двома або трьома замісниками  $\text{R}^8$ . В інших переважних варіантах  $\text{R}^3$  означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $\text{R}^9$ . В інших переважних варіантах  $\text{R}^3$  означає 2-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $\text{R}^8$ . В інших переважних варіантах  $\text{R}^3$  означає 3-піридинільну групу, незаміщену або заміщену одним замісником  $\text{R}^9$ .

У переважних варіантах здійснення винаходу кожен замісник  $R^9$  незалежно означає метил, ізопропіл, трет-бутил,  $-CF_3$ , фтор, хлор, бром,  $-OCF_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OCH_3$ , фенокси,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-CO_2H$ , феніл, циклогексил, піролідініл, піперидиніл, морфолініл,  $-SCH_3$ , оксазоліл,  $-SO_2$ (піролідиніл),  $-SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2CO_2CH_3$ ,  $-C(CH_3)_2CO_2H$ , 1-гідроксietил, 2-гідрокси-1,1-диметилетил, 3,3,3-трифтор-1-гідроксипропіл, 3,3,3-трифтор-1-гідрокси-1-метилпропіл або  $-SO_2CH_3$ ; або два суміжних замісники  $R^9$  разом взяті утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ . В інших переважних варіантах кожен замісник  $R^9$  незалежно означає метил, ізопропіл, трет-бутил, фтор,  $-CF_3$ , хлор,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2OH$ ,  $-C(CH_3)_2CO_2H$ , ацетил,  $-SO_2CH_3$  або  $-SO_2CF_3$ .

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^h$  і  $R^i$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл або морфолініл.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^j$  означає -H, метил або  $-CF_3$ . У переважних варіантах  $R^x$  означає -H або метил. В інших переважних варіантах здійснення винаходу  $R^j$  і  $R^x$  разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропільне кільце.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-CF_3$ . В інших переважних варіантах  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-F$ , метилом,  $-SO_2CH_3$  або  $-SO_2CH_2CH_3$ . В інших переважних варіантах  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений одним або двома замісниками  $R^k$ , незалежно вибраними з групи, що складається з  $-CF_3$ , фтору, хлору, бром,  $-SO_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CONH_2$ ,  $-SO_2CH_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH$ -циклопропілу,  $-SO_2NH$ -ізопропілу,  $-C_2H_5$ ,  $-CH_2OH$  і метилу.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^l$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означає -H, метил, етил, ізопропіл,  $-CF_3$  або циклопропіл.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^1$  означає -H. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає  $-NR^aR^b$  і  $R^a$  і  $R^b$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає  $-C_{1-6}alkil$ ну групу, незаміщену або заміщену  $-OH$ ,  $-OC_{1-4}alkil$ ом,  $-NR^eR^f$  або галогеном, і  $R^e$  і  $R^f$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає метил або ізопропіл. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає металну групу, заміщену  $-OC_{1-4}alkil$ ом або  $-NR^eR^f$ , і  $R^e$  і  $R^f$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає метоксиметил або піперидинілметил. В інших переважних варіантах  $R^1$  означає метоксид, метилсульфаніл або метилсульфоніл. У додаткових переважних варіантах  $R^1$  означає циклопропіл.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означає -H; метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил або гексил; етильну або пропілну групу, заміщену  $-OC_{1-4}alkil$ ом або  $-NR^eR^f$ ; або циклопропілну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексильну, циклогептильну, циклопропілметильну, циклопентилметильну, азиридинильну, піролідинильну, тетрагідрофуранильну,

піперидинильну, тетрагідропіранильну, піперазинильну, морфолінильну, тіоморфолінильну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ильну або фенільну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}alkil$ ом,  $-OC_{1-4}alkil$ ом або галогеном; і  $R^c$  і  $R^d$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^a$  і  $R^b$ , кожен, незалежно означає -H, метил, метоксietил, циклопропіл, циклопропілметил, 2-піперидин-1-ілетил або 2-диметиламіноетил. Альтернативно  $R^a$  і  $R^b$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють азиридинильну, піролідинильну, піперидинильну, 2-оксопіперидин-1-ильну, піперазинильну, оксопіперазинильну, морфолінильну, тіоморфолінильну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-ильну, 1,1-діоксо-1 $\lambda^6$ -[1,2]тіазинан-2-ильну або азепанільну групу, незаміщену або заміщену  $-C_{1-6}alkil$ ом,  $-OH$  або  $-C_2H_5$ .

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^c$  і  $R^d$ , кожен, незалежно означає -H, метил або етил. Альтернативно  $R^c$  і  $R^d$  разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють піперидиніл.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^p$  і  $R^q$ , кожен, незалежно означає -H, метил або етил.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^e$  і  $R^f$ , кожен, незалежно означає -H, метил або етил.

$R^2$  переважно означає -H або метил; більш переважно  $R^2$  означає -H.

$R^3$  переважно означає фенільну, піридинильну, піримідинильну, піразинильну, хінолінильну або ізохінолінильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ , і кожен замісник  $R^9$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах здійснення винаходу  $R^3$  означає піридинильну, піримідинильну, піразинильну, хінолінильну або ізохінолінильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ , і кожен замісник  $R^9$  має зазначені вище значення. У додаткових переважних варіантах  $R^3$  означає піридинильну, тіазолінильну або піридазинильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ , і кожен замісник  $R^9$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^3$  означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ , і кожен замісник  $R^9$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^3$  означає бензильну або фенетильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^9$ , і кожен замісник  $R^9$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $R^3$  означає 2-піридинильну групу, незаміщену або заміщену одним замісником  $R^9$ , і замісник  $R^9$  має зазначені вище значення.

Кожен замісник  $R^9$  переважно означає  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-OH$ ,  $-OC_{1-6}alkil$ , фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^h)R^i$ ,  $-C(O)N(R^h)R^i$ ,  $-N(R^h)C(O)R^i$ ,  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}alkil$ ,  $-C(O)C_{1-6}alkil$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^h)R^i$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-C_2H_5$ ,  $-C_2C_{1-6}alkil$ ,  $-C(R^i)_2CN$  або  $-C(R^i)_2OH$  і  $R^h$ ,  $R^i$  і  $R^j$  мають зазначені вище значення. Альтернативно дві суміжні групи  $R^9$  разом взяті утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ . В інших переважних варіантах здійснення винаходу кожен замісник  $R^9$  означає ізопропіл, трет-бутил,  $-CF_3$ , хлор,  $-OCF_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-OCH_3$ , фенокси, бром,  $-C(CH_3)_2CN$ ,  $-C(CH_3)_2OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-SO_2CF_3$  або  $-SCF_3$ ; або два суміжних

замісники  $R^g$  разом взяті утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ . В інших переважних варіантах кожен замісник  $R^g$  означає ізопропіл, трет-бутил,  $-CF_3$ , хлор,  $-C(CH_3)_2-CN$ ,  $-C(CH_3)_2-OH$  або  $-SO_2CF_3$ .

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^h$  і  $R^i$ , кожен, незалежно означає -H, метил або етил.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^j$  означає -H, метил або етил.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $Ag$  означає фенільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ , і кожен замісник  $R^k$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $Ag$  означає фенільну групу, заміщену  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $-C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}alkil$ ,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-SO_2CH_3$  або  $-SO_2CF_3$ . і  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $Ag$  означає конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ , і кожен замісник  $R^k$  має зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-CF_3$ ,  $-NO_2$  або  $-N(R^l)R^m$ , і  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-Cl$ ,  $-Br$ , метилом або  $-SO_2CH_3$ . В інших переважних варіантах  $Ag$  означає хіноксалініл або фталізініл. В інших переважних варіантах  $Ag$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, заміщену у атома вуглецю в кільці в орто-положенні щодо місця приєднання замісником  $R^k$ , що має зазначені вище значення.

У переважних варіантах здійснення винаходу кожен замісник  $R$  означає  $-C_{2-6}alkil$ ,  $-OH$ , фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}alkil$ ,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}alkil$ ,  $S(O)_{0-2}C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^l)R^m$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $-CO_2C_{1-6}alkil$ ; або два суміжних замісники  $R^k$ , разом взяті, утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ ; і  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення. В інших переважних варіантах кожен замісник  $R^k$  означає  $-N(R)R^m$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)SO_2OP_3$  або  $-N(R^l)SO_2CH_3$  і  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення.

У переважних варіантах здійснення винаходу  $R^l$  і  $R^m$ , кожен, незалежно означає -H, метил, етил або  $-CF_3$ .

Інші переважні варіанти здійснення даного винаходу належать до сполук формули (I), в яких

a)  $R^1$  означає -H,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-S-C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2-C_{1-6}alkil$ ,  $-CH_2C_{1-4}alkil$  або  $-CH_2-NR^eR^f$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ; і  $Ag$  означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  і  $R^k$  мають зазначені вище значення; або

b)  $R^1$  означає -H,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-S-C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2-C_{1-6}alkil$ ,  $-CH_2C_{1-4}alkil$  або  $-CH_2-NR^eR^f$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає бензильну, фенетильну, інданільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ; і  $Ag$  означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ , де кожен

замісник  $R^k$  означає  $-C_{2-6}alkil$ ,  $-OH$ , фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^l)R^m$ ,  $-C(O)N(R^l)R^m$ ,  $-N(R^l)C(O)R^m$ ,  $-N(R^l)SO_2C_{1-6}alkil$ ,  $-N(R^l)SO_2CF_3$ ,  $-C(O)C_{1-6}alkil$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^l)R^m$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-CO_2H$  або  $-CO_2C_{1-6}alkil$ ; або два суміжних замісники  $R^k$ , разом взяті, утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення;

c)  $R^1$  означає -H,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-S-C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2-C_{1-6}alkil$ ,  $-CH_2C_{1-4}alkil$  або  $-CH_2-NR^eR^f$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає бензильну або фенетильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ; і  $Ag$  означає 2-піридил, заміщений  $-CF_3$ ,  $-NO_2$  або  $-N(R^l)R^m$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^l$  і  $R^m$  мають зазначені вище значення;

d)  $R^1$  означає  $-C_{1-6}alkil$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ; і  $Ag$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ ;  $R^g$  і  $R^k$  мають зазначені вище значення;

e)  $R^1$  означає -H,  $-NR^aR^b$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-S-C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2-C_{1-6}alkil$ ,  $-CH_2C_{1-4}alkil$  або  $-CH_2-NR^eR^f$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ;  $Ag$  означає конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$  і  $R^k$  мають зазначені вище значення;

f)  $R^1$  означає  $-NR^aR^b$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає фенільну групу, заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ , де кожен замісник  $R^g$  означає  $-C_{1-6}alkil$ ,  $-OH$ ,  $-OC_{1-6}alkil$ , фенокси,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^h)R^i$ ,  $-C(O)N(R^h)R^i$ ,  $-N(R^h)C(O)R^i$ ,  $-N(R^h)SO_2C_{1-6}alkil$ ,  $-C(O)C_{1-6}alkil$ ,  $-S(O)_{0-2}C_{1-6}alkil$ ,  $-SO_2CF_3$ ,  $-SO_2N(R^h)R^i$ ,  $-SCF_3$ , галоген,  $-C_2H_5$ ,  $-C_2C_{1-6}alkil$ ,  $-C(R^j)_2-CN$  або  $-C(R^j)_2-OH$ ; або два суміжних замісників  $R^g$ , разом взяті, утворюють  $-OC_{1-2}alkilO-$ ;  $Ag$  означає фенільну, піридинільну, піримідинільну або конденсовану біциклічну гетероарильну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^h$ ,  $R^i$  і  $R^k$  мають зазначені вище значення; або

g)  $R^1$  означає  $-NR^aR^b$ ;  $R^2$  означає -H;  $R^3$  означає фенільну, бензильну, фенетильну, інданільну, піридинільну, піримідинільну, піразинільну, хінолінільну або ізохінолінільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^g$ ;  $Ag$  означає фенільну групу, незаміщену або заміщену одним або двома замісниками  $R^k$ ; і  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^g$  і  $R^k$  мають зазначені вище значення.

Даний винахід належить також до фармацевтично прийнятих солей сполук, виражених формулою (I), переважно вищеописаних сполук. Особливо переважними є фармацевтично прийнятні солі конкретних сполук, наведених у даному описі винаходу.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль вільної кислоти або основи сполуки, вираженої формулою (I), що є нетоксичною, такою,

що біологічно переноситься, або біологічно придатною для введення суб'єкту. Див. публікації S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19, і Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Переважними фармацевтично прийнятними солями є солі, що є фармакологічно ефективними і прийнятними для контактування з тканинами суб'єктів, не викликаючи необґрунтованої токсичності, або роздратування алергійної реакції. Сполука формули (I) може містити досить кислу групу, досить основну групу або функціональні групи обох типів і, таким чином, взаємодіяти з цілим рядом неорганічних або органічних основ і неорганічних і органічних кислот з утворенням фармацевтично прийнятної солі. Типові фармацевтично прийнятні солі включають сульфати, піросульфати, бісульфати, сульфіти, бісульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, форміати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себакати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксibenзоати, метоксibenзоати, фталати, сульфонати, ксилонсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксibenзутирати, гліколяти, тартрати, метансульфонати, пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати і манделати.

Якщо сполука формули (I) містить основний атом азоту, необхідна фармацевтично прийнятна сіль може бути отримана будь-яким прийнятним способом, відомим у даній галузі, наприклад, шляхом обробки вільної основи неорганічною кислотою, такою як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, борна кислота, фосфорна кислота і тому подібні, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, феніл оцтова кислота, пропіонова кислота, стеаринова кислота, молочна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, ізетіонова кислота, бурштинова кислота, валеріанова кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, олеїнова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, піранозидильна кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-оксикислота, така як мигдальна кислота, лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота, 2-ацетоксibenзойна кислота, нафтойна кислота або цинамінова кислота, сульфенова кислота, така як лаурилсульфенова кислота, паратолуолсульфенова кислота, метансульфенова кислота, етансульфенова кислота або тому подібні.

Якщо сполука формули (I) є кислотою, такою як карбонова кислота або сульфенова кислота, необхідна фармацевтично прийнятна сіль може

бути отримана будь-яким прийнятним способом, наприклад, шляхом обробки вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу, або гідроксид лужноземельного металу, або тому подібні. Ілюстративні приклади прийнятних солей включають органічні солі, отримані з амінокислот, таких як гліцин і аргінін, аміаку, карбонатів, бікарбонатів, первинного, вторинного і третинного амінів, і циклічних амінів, таких як бензиламіни, піролідинів, піперидину, морфоліну і піперазину, і неорганічні солі, отримані з натрію, калію, кальцію, магнію, марганцю, заліза, міді, цинку, алюмінію і літію.

Переважні варіанти здійснення даного винаходу належать до сполук формули (I) і їх сульфату, гідрохлориду, фумарату, тартрату, фосфату, солі метансульфенової кислоти (мезилату), солі бензолсульфенової кислоти (безилату) і солі паратолуолсульфенової кислоти (тозилату).

Даний винахід належить також до способів лікування з використанням фармацевтично прийнятних проліків сполук формули (I). Термін "проліки" означає попередник певної сполуки, що після введення суб'єкту утворює зазначену сполуку *in vivo* у результаті хімічного або фізіологічного процесу, такого як сольволіз або ферментативний гідроліз, або у фізіологічних умовах (наприклад, проліки, доведені до фізіологічного значення pH, перетворюються на сполуку формули (I)). "Фармацевтично прийнятні проліки" являють собою проліки, що є нетоксичними, такими, що біологічно переносяться, або біологічно прийнятними для введення суб'єкту. Ілюстративні способи вибору й одержання прийнятних проліків описані, наприклад, у публікації "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Типові проліки включають сполуки, що містять амінокислотний залишок або поліпептидний ланцюг із двох або більше (наприклад, двох, трьох або чотирьох) амінокислотних залишків, ковалентно зв'язаних амідним або складноефірним зв'язком з вільною аміногрупою, гідроксильною групою або групою карбонової кислоти сполуки формули (I). Приклади амінокислотних залишків включають двадцять природних амінокислот, що зазвичай позначаються трілітерними символами, а також 4-гідроксипролін, гідроксизин, демозин, ізодемозин, 3-метилгістидин, норвалін, бета-аланін, гамма-аміномасляну кислоту, цитрулінгомоцистеїн, гомосерин, орнітин і метіонінсульфон.

Додаткові типи проліків можуть бути отримані, наприклад, шляхом утворення похідних сполук вільних карбоксильних груп структури формули (I) у вигляді амідів або складних алкілових ефірів. Типові амідні проліки включають амідні, отримані з аміаку, первинні C<sub>1-6</sub>алкіламіни і вторинні ді(C<sub>1-6</sub>алкіл)аміни. Вторинні амідні проліки включають 5- або 6-членні гетероциклоалкільні або гетероарильні групи в кільці. Переважні амідні одержують з аміаку, первинних C<sub>1-3</sub>алкіламінів і ді(C<sub>1-2</sub>алкіл)амінів. Типові складні ефіри за даним винаходом включають C<sub>1-7</sub>алкілові, C<sub>5-7</sub>циклоалкілові, фенілові і феніл(C<sub>1-6</sub>алкілові) складні ефіри. Переважні складні ефіри включають складні метилові ефіри. Проліки можуть бути також отримані шляхом утворення похі-



дних сполук вільних гідроксильних груп з використанням груп, що включають гемісукцинати, складні ефіри фосфорної кислоти, диметиламіноацетати і фосфорилоксиметилноксикарбоніли методами, описаними в публікації Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Карбаматні похідні гідроксильних і аміногруп також дозволяють одержати проліки. Карбонатні похідні, складні ефіри сульфонових кислот і складні ефіри сірчаної кислоти, що містять гідроксильні групи, також дозволяють одержати проліки. Для одержання проліків також придатні похідні сполуки гідроксильних груп у вигляді (ацилокси)метилових і (ацилокси)етиллових простих ефірів, в яких ацильна група може бути складним алкіловим ефіром, необов'язково заміщеним однією або декількома функціональними групами простого ефіру, або аміну карбонової кислоти, або ацильна група є вищеописаним складним ефіром амінокислоти. Проліки зазначеного типу можуть бути отримані методом, описаним у публікації J. Med. Chem. 1996, 39, 10. 3 вільних амінів можуть бути також отримані аміді, сульфонаміді або фосфонаміді. Усі зазначені групи проліків можуть містити групи, що включають функціональні групи простого ефіру, аміну і карбонової кислоти.

У способах за даним винаходом можуть бути також використані фармацевтично активні метаболіти. Термін "фармацевтично активний метаболіт" означає фармакологічно активний продукт обміну речовин в організмі сполуки формули (I) або її солі. Проліки й активні метаболіти сполуки можуть бути визначені стандартними методами, відомими в даній галузі. Див., наприклад, публікації Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., 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); and Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні проліки і фармацевтично активні метаболіти (спільно обумовлені як "агенти") за даним винаходом придатні для використання як модулятори TRPV1 у способах за даним винаходом. Зазначені агенти можуть бути використані в способах за даним винаходом для лікування або попередження станів, що підлягають лікуванню, захворювань або порушень, опосередкованих модуляцією TRPV1, розглянутих у даному описі винаходу. Симптоми або стани повинні входити в обсяг визначення "станів, що підлягають лікуванню, порушень або захворювань".

Таким чином, даний винахід належить до використання фармацевтичних агентів, розглянутих у даному описі винаходу, для лікування суб'єктів, що страждають або у яких діагностоване захворювання, порушення або стан, опосередкований активністю TRPV1, такий як i) біль (гострий, хронічний, запальний або нейропатичний біль); ii) свербіж або різні запальні захворювання; iii) захворювання внутрішнього вуха; iv) жар і інші порушення терморегуляції; v) трахеобронхіальна і діафрагмальна дисфункція; vi) захворювання

шлунково-кишкового тракту і сечових шляхів; i vii) порушення, асоційовані зі зниженим припливом крові в CNS або гіпоксією CNS.

У переважному варіанті здійснення винаходу агент за даним винаходом вводять для лікування болю. Біль може бути асоційований з різними захворюваннями, порушеннями або станами і може мати різну етіологію. Типові види болю, що підлягають лікуванню TRPV1-модулюючим агентом за даним винаходом, включають біль, причиною якого є остеоартрит, захворювання м'яза-обертача, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит або запальний артрит), фіброміалгія, мігрень і головний біль (наприклад, кластерний головний біль, синусовий головний біль або нервовий головний біль; див. публікацію Goadsby Curr. Pain Headache Reports 2004, 8, 393), синусит, запалення слизової оболонки порожнини рота, зубний біль, травма зубів, видалення зубів, інфекційне ураження зубів, опік, сонячна еритема, дерматит, псоріаз, екзема, укуси або сліди укусу комах, опіковий біль (Bolskei et al., Pain 2005, in press), захворювання кістково-м'язової системи, переломи кісток, розтягнення зв'язок, підшовний фасцит, реберний хондрит, тендиніт, бурсит, променеоплековий бурсит, травматичний епіконділіт, пателарний тендиніт, вторинне ушкодження зв'язок, м'язово-лицьовий синдром, розтягнення м'язів, міозит, дисфункціонально-больовий синдром скронево-нижньощелепного суглоба, ампутація, біль у нижній частині спини, травма спинного мозку, біль у шиї, побої, спазми сечового міхура, захворювання шлунково-кишкового тракту, інтерстиціальний цистит, інфекційне ураження сечових шляхів, коліка сечовипускального каналу, ниркова коліка, фарингіт, простий герпес, стоматит, зовнішній отит, отит середнього вуха (Chan et al., Lancet 2003, 361, 385), синдром печінки порожнини рота, запалення слизової оболонки, біль у стравоході, спазми стравоходу, захворювання черевної порожнини, гастроентерогастральна рефлюксна хвороба, панкреатит, ентерит, спастичний коліт, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, виразковий коліт, здуття ободової кишки, стискаючий біль черевної порожнини, дивертикульоз, дивертикуліт, газоутворення в кишечнику, геморої, тріщини заднього проходу, захворювання прямої кишки і заднього проходу, простатит, епідидиміт, біль у яєчку, проктит, біль у прямій кишці, холецистит, пологи, ендометріоз, менструальні болі, болі в порожнині таза, вульвіт, вагініт, інфекційні ураження порожнини рота, губ і полових органів (наприклад, простий герпес), плеврит, перикардит, екстракардіальний біль у грудях, забиті місця, садна, порізи (Honore, P. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314, 410-21), післяопераційний біль, периферична невропатія, центральна невропатія, діабетична невропатія, гостра невралгія при оперізуючому лишай, постгерпетична невралгія, невралгія трипнічного нерва, глоссофарингеальна невралгія, атипичний біль в області обличчя, градікулопатія, ВІЛ-асоційована невропатія, фізичне ушкодження нерва, каузалгія, рефлексорна симпатична дистрофія, ішіалгія, цервікальна, торакальна або поперекова радикулопатія, плечова плексопатія, поперекова плексопатія, нейродегенеративні за-

хворювання, потилична невралгія, міжреберна невралгія, супраорбітальна невралгія, пахова невралгія, невралгія латерального шкірного нерва стегна, генітофеморальна невралгія, синдром каналу зап'ястя, синдром Мортон, постмастектомічний синдром, постторакотомічний синдром, постполіомієлітний синдром, синдром Гійома-Барре, синдром Рейно, спазм коронарної артерії (мінлива стенокардія або стенокардія Принцметала), вісцеральна гіпералгезія (Pomonis, J.D. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 306, 387; Walker, K.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304(1), 56-62), таламічний біль, рак (наприклад, біль, викликаний раком, при лікуванні раку променевою терапією або хіміотерапією, або ураження нервів або кісток, обумовлені раком (див. публікації Menendez, L. et al., Neurosci. Lett. 2005, 393(1), 70-73; Asai, H. et al., Pain 2005, 117, 19-29) або біль, викликаний руйнуванням кістки (див. публікацію Ghilardi, J.R. et al., J. Neurosci. 2005, 25, 3126-31)), інфекція або хвороба обміну речовин. Крім того, сполуки за даним винаходом можуть бути використані для лікування такого болю, як вісцеральний біль, внутрішньоочний біль, біль, викликаний термічним опіком, зубний біль, біль, викликаний капсаїцином (а також інші симптоми, викликані капсаїцином, такі як кашель, лакримація і бронхоспазм).

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу агенти вводять для лікування свербіжів різного походження, викликаного дерматологічними або запальними захворюваннями; або запальних захворювань, вибраних із групи, що включає захворювання нирок або печінки і жовчного міхура, імунологічні захворювання, реакції на лікарські засоби і невідомі/ідіопатичні захворювання. Запальні захворювання, що підлягають лікуванню агентом за даним винаходом, включають, наприклад, запальне захворювання кишечника (IBD), хворобу Крона і виразковий коліт (Geppetti, P. et al., Br. J. Pharmacol. 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y., et al., Lancet 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. et al., Neurogastroenterol. Motil., 2004, 16, 811), остеоартрит (Szabo, A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 314, 111-119), псоріаз, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит, міастенію gravis, розсіяний склероз, склеродермію, гломерулонефрит, панкреатит, запальний гепатит, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, алергічний риніт, увеїт, серцево-судинні прояви запалення, що включають атеросклероз, міокардит, перикардит і васкуліт.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу агент за даним винаходом призначений для лікування захворювань внутрішнього вуха. Такі захворювання включають, наприклад, гіперакузію, шум у вухах, підвищену вестибулярну чутливість і періодичне запаморочення.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу агент за даним винаходом призначений для лікування трахеобронхіальних і діафрагмальних дисфункцій, що включають, наприклад, астму й обумовлені алергією імунні реакції (Agoryan, N. et al., Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004, 286, L563-72; Agoryan, N. et al., Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003, 192, 21-35), кашель (наприклад, гострий або хронічний кашель або кашель, викли-

каний роздратуванням унаслідок гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; див. публікацію Laloo, U.G. et al., J. Appl. Physiol. 1995, 79(4), 1082-7), бронхоспазм, хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний бронхіт, емфізему і гикавку (hiccoughs, singultus).

В іншому переваленому варіанті здійснення винаходу агент за даним винаходом призначений для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту і сечових шляхів, таких як підвищена активність сечового міхура, запальна гіпералгезія, вісцеральна гіперрефлексія сечового міхура, геморагічний цистит (Dims, P. et al., J. Neurosci. 2004, 24, 11253-11263), інтерстиціальний цистит (Sculptoreanu, A. et al., Neurosci. Lett. 2005, 381, 42-46), запальне захворювання передміхурової залози, простатит (Sanchez, M et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 515, 20-27, нудота, блювота, кишкові спазми, здуття кишечника, спазми сечового міхура, позиви до невідкладного сечовипускання, позиви до невідкладної дефекації і нетримання сечі.'

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу агент за даним винаходом призначений для лікування зниженого припливу крові до CNS або гіпоксії CNS. Такі захворювання включають, наприклад, черепно-мозкову травму, ушкодження спинного мозку, тромбоемболічний або геморагічний удар, минуле ішемічне порушення мозкового кровообігу, спазм судин головного мозку, гіпоглікемію, зупинку серця, епілептичний статус, перинатальну асфіксію, хворобу Альцгеймера і хорею Гентінгтона.

В інших варіантах здійснення винаходу агенти за даним винаходом вводять для лікування інших захворювань, порушень або станів, опосередкованих активністю TRPV1, таких як стан тривоги, порушення пізнавальної здатності або розлад пам'яті; захворювання очей (такі як глаукома, втрата зору, підвищений внутрішньоочний тиск і кон'юнктивіт); алопеція (наприклад, для стимуляції росту волосся); діабет (включаючи інсулінрезистентний діабет або діабетичні захворювання, опосередковані чутливістю до інсуліну або секрецією інсуліну); ожиріння (наприклад, для пригнічення апетиту); диспепсія; жовчна коліка; ниркова коліка; синдром хворобливого сечового міхура; запалення стравоходу; захворювання верхніх дихальних шляхів; нетримання сечі; гострий цистит і інтоксикація, обумовлена нападом отрутої тварини (наприклад, морської тварини, змії або комах, що жалять, таких як отруті медузи, павуки або хвостокколи).

В особливо переважних варіантах терапевтичних способів за даним винаходом ефективні кількості модуляторів TRPV1 за даним винаходом вводять для лікування болю, свербіжів, кашлю, астми або запального захворювання кишечника.

Термін "лікувати" або "лікування" у використаному в описі значенні означає введення суб'єкту або агента композиції за даним винаходом з метою надання сприятливого терапевтичного або профілактичного впливу шляхом модуляції активності TRPV1. Лікування включає зворотний розвиток, зменшення інтенсивності, послаблення симптомів, затримку розвитку, полегшення тяжкості або запобігання захворювання, або порушення стану,

одного або декількох симптомів такого захворювання, або порушення стану шляхом модуляції активності TRPV1. Термін "суб'єкт" означає ссавця, що потребує такого лікування, зокрема, людини. "Модулятори" включають як інгібітори, так і активатори, при цьому "інгібітори" є сполуками, що зменшують, запобігають, інактивують, десенсибілізують або знижують експресію або активність TRPV1, і "активатори" є сполуками, що збільшують, активують, полегшують, сенситизують або підвищують експресію або активність TRPV1.

При здійсненні способів лікування за даним винаходом суб'єкту, що страждає або у якого діагностоване таке захворювання, порушення або стан, вводять ефективну кількість фармацевтичного агента за даним винаходом. Термін "ефективна кількість" означає кількість або дозу, достатню для надання сприятливого терапевтичного або профілактичного впливу на суб'єктів, що потребують такого лікування виявленого захворювання, порушення або стану. Ефективні кількості або дози агентів за даним винаходом можуть бути встановлені стандартними методами, такими як моделювання, дослідження збільшення дози або клінічні випробування, і з урахуванням звичайних факторів, таких як режим або спосіб введення або доставки лікарського засобу, фармакокінетика агента, тяжкість і тривалість захворювання, порушення або стану, попередня терапія або терапія, що проводиться, стан здоров'я і реакція суб'єкта на лікарські засоби і рішення лікуючого лікаря. Типова доза складає від близько 0,001 до близько 200 мг агента на кг маси тіла суб'єкта в добу, переважно близько 0,05-100 мг/кг/добу, близько 1-35 мг/кг/добу або близько 0,1-10 мг/кг/добу у вигляді одноразових або розділених лікарських форм (наприклад, BID, TID, QID). Для людини з масою тіла 70 кг ілюстративний діапазон прийнятної дози складає від близько 0,05 до близько 7 г/добу або від близько 0,2 до близько 2,5 г/добу. При зменшенні інтенсивності захворювання, порушення або стану суб'єкта може бути призначена доза, що відповідає профілактичному або підтримуючому лікуванню. Наприклад, доза або частота введення або обидва параметри можуть бути зменшені в залежності від симптомів до рівня, що дозволяє підтримувати бажану терапевтичну або профілактичну дію. Якщо симптоми були послаблені до необхідного рівня, лікування може бути припинено. Однак суб'єктам може знадобитися періодичне лікування на довгостроковій основі при будь-якій повторній появі симптомів.

Крім того, агенти за даним винаходом можуть бути використані в комбінації з додатковими активними сполуками при лікуванні вищевказаних станів. Додаткові сполуки можна вводити окремо від агента формули (I) або разом з таким агентом у вигляді додаткового активного інгредієнта фармацевтичної композиції за даним винаходом. В ілюстративному варіанті здійснення винаходу додатковими активними сполуками є такі сполуки, що, як відомо або встановлено, дозволяють ефективно лікувати стану, порушення або захворювання, опосередковані активністю TRPV1, наприклад, інший модулятор TRPV1 або сполука, яка активно впливає на іншу мішень, асоційовану з визначе-

ним станом, або порушенням захворюванням. Зазначена комбінація може підвищувати ефективність (наприклад, при включенні в комбінацію сполуки, що підсилює активність або ефективність агента за даним винаходом), зменшувати один або декілька побічних ефектів або скорочувати необхідну дозу агента за даним винаходом. В одному ілюстративному варіанті здійснення винаходу композиція за даним винаходом може містити один або декілька додаткових активних інгредієнтів, вибраних з опіоїдів, нестероїдних протизапальних засобів (NSAID) (таких як ібупрофен, інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2) і напроксен), габапентину, прегабаліну, трамадолу, ацетамінофену та аспірину.

Агенти за даним винаходом використовують окремо або в комбінації з одним або декількома іншими активними інгредієнтами для приготування фармацевтичних композицій за даним винаходом. Фармацевтична композиція за даним винаходом включає (а) ефективну кількість фармацевтичного агента за даним винаходом і (b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

Термін "фармацевтично прийнятний наповнювач" означає речовину, що не є токсичною, такою, що біологічно не переноситься, або будь-яким іншим чином біологічно неприйнятною для введення суб'єкту, а саме інертну речовину, що додається у фармакологічну композицію або використовувану як середовище, носій або розріджувач для полегшення введення фармацевтичного агента і сумісне з даним агентом. Приклади наповнювачів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалу, похідні целюлози, желатин, рослинні олії і поліетиленгліколи.

Форми фармацевтичних композицій, що відпускаються, які містять одну або декілька лікарських форм фармацевтичних агентів, можна одержати, використовуючи прийнятні фармацевтичні наповнювачі і методи змішування, відомі фахівцям у даній галузі. Вказані композиції можна вводити при здійсненні способів за даним винаходом прийнятним способом введення, наприклад, перорально, парентерально, ректально, місцево, в очі або шляхом інгаляції.

Препарат може бути у формі таблеток, капсул, саше, драже, порошоків, гранул, коржів, відновлюваних порошоків, рідких препаратів або супозиторіїв. Зазначені композиції переважно призначені для внутрішньовенного вливання, місцевого застосування або перорального введення.

Сполуки за даним винаходом, призначені для перорального введення, можуть бути отримані у формі таблеток або капсул, у вигляді розчину, емульсії або суспензії. При одержанні композицій для перорального введення агенти за даним винаходом можуть входити до складу препарату в дозі від близько 0,05 до близько 50 мг/кг/добу, від близько 0,05 до близько 20 мг/кг/добу або від близько 0,1 до близько 10 мг/кг/добу.

Таблетки для перорального введення можуть містити агент за даним винаходом і будь-які інші активні інгредієнти в суміші із сумісними фармацевтичними прийнятними наповнювачами, такими як розріджувачі, дезінтегратори, зв'язуючі речовини, мастильні речовини, підсолоджувачі, ароматиза-

тори, барвники і консерванти. Прийнятні інертні наповнювачі включають карбонат натрію і кальцію, фосфат натрію і кальцію, лактозу, крохмаль, цукор, глюкозу, метилцелюлозу, стеарат магнію, маніт, сорбіт і тому подібні. Типові рідкі наповнювачі для перорального введення включають етанол, гліцерин, воду і тому подібні. Крохмаль, полівінілпіролідон (PVP), гліколят натрієвого крохмалю, мікрористалічна целюлоза й альгінова кислота є типовими дезінтеграторами. Зв'язувальні речовини можуть включати крохмаль і желатин. Мазильна речовина, у випадку її застосування, може являти собою стеарат магнію, стеаринову кислоту або тальк. При бажанні на таблетки може бути нанесена така речовина як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат для уповільнення абсорбції в шлунково-кишковому тракті або ентросолубільне покриття.

Капсули для перорального введення включають тверді і м'які желатинові капсули. При одержанні твердих желатинових капсул активний інгредієнт змішують із твердим, напівтвердим або рідким розріджувачем. М'які желатинові капсули можуть бути отримані шляхом змішування активного інгредієнта з водою, олією, такою як арахісова олія, кунжутна олія або маслинова олія, рідким парафіном, сумішшю моно- і дигліцеридів короткоцепних жирних кислот, поліетиленгліколем 400 або пропіленгліколем.

Рідини для перорального введення можуть бути у формі суспензій, розчинів, емульсій або сиропів або можуть бути ліофілізовані або бути присутніми у вигляді сухого продукту, призначеного для відновлення водою або в іншому прийнятному середовищі перед застосуванням. Такі рідкі композиції можуть необов'язково містити фармацевтично прийнятні наповнювачі, такі як суспендувальні агенти (наприклад, сорбіт, метилцелюлоза, альгінат натрію, желатин, гідроксietилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гелеподібний стеарат алюмінію і тому подібні); неводні наповнювачі, наприклад, олія (наприклад, мигдальна олія або фракціонована кокосова олія), пропіленгліколь, етиловий спирт або вода; консерванти (наприклад, метил- або пропіл-пара-гідроксибензоат або сорбінова кислота); змочувальні речовини, такі як лецитин; і при бажанні ароматизатори або барвники.

Активні агенти за даним винаходом можна також вводити непероральними способами введення. Наприклад, вказані композиції можуть бути отримані для ректального введення у вигляді су-

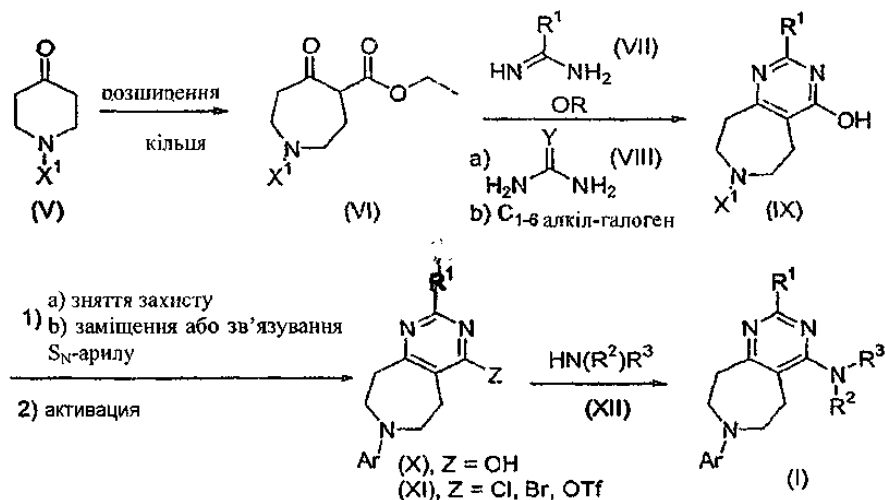
позиторію. Агенти за даним винаходом, призначені для парентерального введення, включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне або підшкірне введення, можуть бути отримані у вигляді стерильних водних розчинів або суспензій, що містять буфер, який забезпечує досягнення відповідного показника pH і ізотонічності, або в олії, прийнятній для парентерального введення. Прийнятні водяні середовища включають розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Такі форми можуть бути отримані у вигляді однократних лікарських форм, таких як ампули або пристрої для ін'єкцій однократного застосування, у вигляді лікарських форм для багаторазового прийому, таких як флакони, з яких може бути відібрана необхідна доза, у вигляді твердої форми або концентрату, що може бути використаний для приготування ін'єктованого препарату. Ілюстративні дози вливань складають близько 1-1000 мкг/кг/хвилину агента в суміші з фармацевтичним носієм, що вводиться протягом періоду часу від декількох хвилин до декількох днів.

Агенти, призначені для місцевого застосування, можуть бути змішані з фармацевтичним носієм у концентрації від близько 0,1% до близько 10% лікарського засобу відносно наповнювача. Іншим способом введення агентів за даним винаходом може бути застосування пластиру, що забезпечує черезшкірну доставку лікарського засобу.

При здійсненні способів за даним винаходом агенти можна альтернативно вводити шляхом інгаляції, назально або перорально, наприклад, у вигляді розпилюваного препарату, що містить також прийнятний носій.

Переважні агенти, використовувані при здійсненні способів за даним винаходом, будуть далі описані з посиланням на ілюстративні схеми синтезу і наведені нижче конкретні приклади. Фахівцям повинно бути відомо, що вихідні речовини, використовувані для одержання різних описаних сполук, можуть бути вибрані таким чином, щоб необхідні замісники були збережені протягом усієї схеми реакцій з захистом або без захисту, як це необхідно для одержання необхідного продукту. Альтернативно може бути необхідно або бажано використовувати замість необхідного замісника прийнятну групу, що може бути збережена протягом усієї схеми реакцій і потім замінена необхідним замісником. За винятком особливо обговорених випадків перемінні елементи мають зазначені вище значення з посиланням на формулу (I).

## СХЕМА А



Як показано на загальній схемі А, сполуки формули (I) можуть бути отримані зі складних β-кетоефірів (VI), де  $X^1$  означає прийнятну амінозахисну групу, таку як бензильна або карбаматна група. Захищені піперидони (V) можуть бути придбані комерційними шляхом або можуть бути отримані відомими методами. Переважні захисні групи для амінів включають трет-бутилкарбаматні (Boc) або бензильні групи. Складні β-кетоефіри (VI) можуть бути отримані загальними методами, відомими в даній галузі. Наприклад, складні β-кетоефіри (VI) можуть бути отримані з піперидонів (V) шляхом розширення кільця піперидонів (V) етилдїазоацетатом у присутності кислоти Л'юїса, такої як  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ , у прийнятному розчиннику, такому як  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  або їх суміш, при температурі в інтервалі від близько  $0^\circ\text{C}$  до близько кімнатної температури (rt). Складні β-кетоефіри (VI) можуть бути піддані взаємодії з амідами або карбоксімідами (VII), сечовинами або тіосечовинами (VIII), наприклад, у присутності  $\text{NaOEt}$  або  $\text{KOtBu}$  у розчиннику, такому як  $\text{EtOH}$ ,  $\text{tBuOH}$  або їх суміш, при температурі в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником з утворенням гідроксипіримідинів (IX). При конденсації з сечовиною або тіосечовиною алкілювання *in situ* алкілхлоридом або бромідом дозволяє одержати піримідини (IX), в яких  $R^1$  означає -S-C<sub>1-6</sub>алкіл або C<sub>1-6</sub>алкіл. Захисна група  $X^1$  може бути видалена відомими методами. Наприклад, Boc група може бути видалена кислотою, такою як TFO або HCl, у розчиннику, такому як  $\text{Et}_2\text{O}$ , діоксан,  $\text{EtOH}$ ,  $\text{MeOH}$  або їх суміш, з утворенням амінів (IX), в яких  $X^1 = \text{H}$ . При одержанні кислій солі відповідна вільна основа може бути отримана прийнятними загальними методами, відомими в даній галузі. Вільну основу переважно одержують фільтруванням солі через зв'язаний смолою карбонат з використанням спиртового розчинника, переважно  $\text{MeOH}$ . Коли  $X^1$  є бензильною групою, зазначена група може бути видалена стандартними методами, такими як гідрування в присутності паладієвого каталізатора, такого як  $\text{Pd/C}$  або  $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ , у розчиннику, такому як  $\text{EtOH}$ .

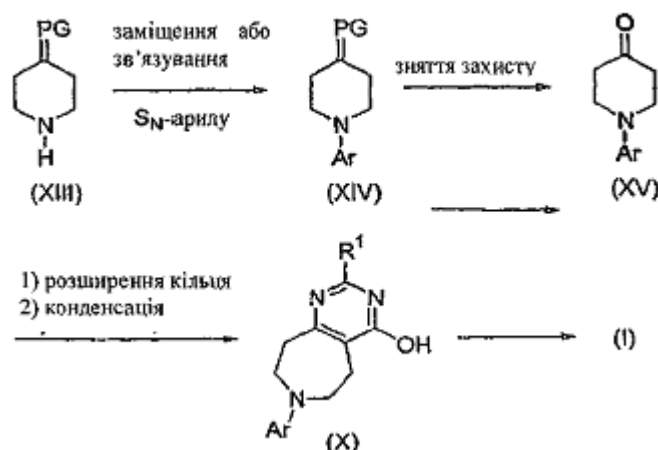
Гідроксипіримідини (IX), в яких  $X^1$  означає -H, можуть бути потім перетворені в аміни (X) відомими методами, такими як заміщення  $\text{S}_N$ -арилу або опосередковане паладієм перехресне зв'язування. Заміщення  $\text{S}_N$ -арилу можна зробити шляхом обробки гідроксипіримідинів (IX), в яких  $X^1$  означає -H, за допомогою  $\text{Ar-HAL}$  (де HAL означає галоген), такого як 2-хлор-3-трифторметилпіридин, у присутності основи, такої як  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , у полярному розчиннику, такому як ДМСО, при температурах в інтервалі від близько кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Опосередковане паладієм перехресне зв'язування виконують, здійснюючи взаємодію  $\text{Ar-HAL}$  у присутності паладієвого каталізатора. Гідроксипіримідини (IX), в яких  $X^1$  означає -H, переважно обробляють  $\text{Et}_3\text{N}$  або  $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$  у прийнятних розчинниках, таких як *n*-BuOH, *t*BuOH, трет-аміловий спирт, ДМФА, ДМСО, DME, NMP або їх суміш, при температурах від близько  $100^\circ\text{C}$  до близько  $200^\circ\text{C}$ . Піримідини (X) потім можуть бути активовані для використання в опосередкованих паладієм реакціях перехресного зв'язування або реакціях  $\text{S}_N2$ , виконуваних звичайними методами, відомими в даній галузі. Наприклад, обробка  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PBr}_3$  або  $\text{POBr}_3$  дозволяє одержати відповідні галогенпіримідини (XI), в яких Z означає або хлорид бромід. Обробка піримідинів (X) ангідридом трифторметансульфонові кислоти або N-феніл-біс(трифторметансульфонідом) у DCE,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТГФ або їх суміші в присутності основи, такої як піридин,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$  або  $\text{KOtBu}$ , дозволяє одержати трифлати (XI), в яких Z означає -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. У переважному варіанті здійснення винаходу піримідини (X) обробляють  $\text{POCl}_3$  у  $\text{CH}_3\text{CN}$  при температурах від близько  $80^\circ\text{C}$  до близько  $100^\circ\text{C}$ .

Заміщення піримідинів (XI) амінами  $\text{HN(R}^2\text{)R}^3$  з метою одержання сполук формули (I) можна зробити різними прийнятними методами, відомими фахівцям у даній галузі. Коли Z означає Cl, заміщення може бути зроблене шляхом нагрівання хлорпіримідинів (XI) із прийнятними амінами (XII) у спиртових розчинниках, таких як  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,

tBuOH, n-BuOH, трет-аміл-ОН або їх суміш, при температурах в інтервалі від близько кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Розчинником переважно є n-BuOH, і температура дорівнює приблизно 130°C. Альтернативно хлорпіримідини (XI) можуть бути піддані взаємодії з амінами (XII) у присутності кислотного каталізатора, переважно пара-толуолсульфонової кислоти або ТФО, у толуолі або діоксані при температурах від близько 100°C до близько 150°C з утворенням сполук формули (I). Зв'язування галогенідів або трифлатів (XI) з амінами (XII) у присутності каталізатора, такого як

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  або  $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{O}t\text{ol})_3)_2$ , у розчиннику, такому як ТГФ, 1,4-діоксан, DMA, ДМФА, DME, толуол або їх суміші, у присутності основи, такої як NaOtBu,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  або  $\text{K}_2\text{PO}_4$ , з домішкою, такою як 2-(дициклогексилфосфаніл)біфеніл (DCPB), або без неї також дозволяє одержати піримідини (I). У переважному варіанті здійснення винаходу зв'язування здійснюють у присутності каталізатора  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , DCPB і NaOtBu у толуолі при температурах від близько 100°C до близько 200°C в мікрохвильовому реакторі.

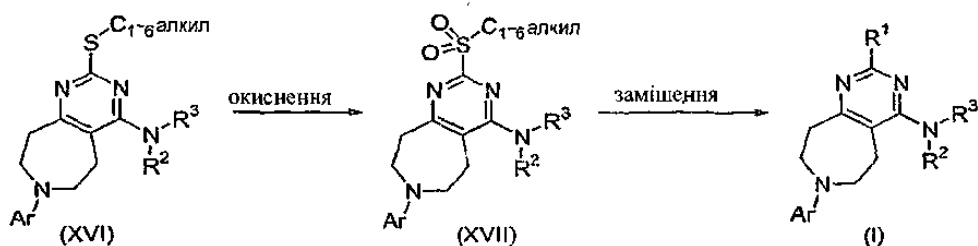
### СХЕМА В



Як показано на схемі В, сполуки формули (I) можуть бути отримані альтернативним загальним способом. Захищені піперидони (XV), такі як 1,4-діокса-S-азаспіро[4,5]декан (де PG означає -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-), можуть бути перетворені на арилами́ні (XIV) шляхом заміщення  $\text{S}_\text{N}$ -арилу або опосередкованого паладієм перехресного зв'язування,

показаного на схемі А. Видалення захисної групи відомими загальними методами, такими як використання концентрованої HCl, дозволяє одержати кетони (XV). Кетони (XV) можуть бути перетворені на сполуки формули (I) шляхом розширення кільця, конденсації, активації і заміщення, показаних на схемі А.

### СХЕМА С



Як показано на схемі С, прості тіоефіри (XVI), отримані способом, показаним на схемі А, можуть бути окислені відомими методами з утворенням сульфонів (XVII). Сульфон заміщають, здійснюючи взаємодію зі спиртами C<sub>1-6</sub>алкіл або амінами  $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$  у розчинниках, таких як MeOH, EtOH, n-BuOH, ТГФ, ДМФА, ДМСО, толуол або їх суміш, у присутності або під час відсутності прийнятної основи, такої як NaOMe, NaOEt, KOtBu, Na, Et<sub>3</sub>N, (iPr)<sub>2</sub>Et або піридин, при температурах в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння розчинника зі зворотним холодильником. Переважне заміщення амінами  $\text{HN}(\text{R}^a)\text{R}^b$  виконують, на-

грівуючи із сульфонами (XVII) у толуолі в запаяній трубці при 110°C.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені на відповідні солі методами, відомими фахівцям у даній галузі. Наприклад, аміни формули (I) можуть бути оброблені трифтороцтовою кислотою, HCl, лимонною кислотою, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, метансульфоновою кислотою (MsOH), бензолсульфоновою кислотою або пара-толуолсульфоновою кислотою (TsOH) у розчиннику, такому як Et<sub>2</sub>O, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ТГФ, MeOH або їх суміш, з утворенням відповідних солей.

Сполуки, одержувані відповідно до показаних вище схем, можуть бути отримані у вигляді окремих енантіомерів, діастереомерів, регіоізомерів, рацемічних сумішей або сумішей енантіомерів, діастереомерів або регіоізомерів. Ізмери в сумішах регіоізомерів або діастереомерів можуть бути розділені стандартними методами, такими як хроматографія або кристалізація. Окремі енантіомери в рацемічних (1:1) і нерацемічних (підношення не дорівнює 1:1) сумішах можуть бути виділені стандартними методами розділення, відомими фахівцям у даній галузі. Особливо придатні методи розділення можуть включати хіральну хроматографію, перекристалізацію, утворення діастереомерної солі або одержання адуктів діастереомерів з наступним розділенням.

Наведені нижче приклади служать для подальшої ілюстрації об'єктів даного винаходу і різних переважних варіантів здійснення винаходу.

#### Приклади

##### Хімія

Для одержання даних досліджень, описаних у наведених нижче прикладах, були використані наступні аналітичні методи за винятком особливо обговорених випадків.

Спектри ЯМР були отримані в спектрометрах моделі DRX Bruker. Дані  $^1\text{H}$  ЯМР представлені в такий спосіб: хімічний зсув в мільйонних частках (ppm) знизу від тетраметилсиланового еталона (мультиплетність, константа взаємодії J у Гц, інтеграція).

Мас-спектри були отримані в пристрої MSD серії 1100 Agilent в умовах електророзпилювальної іонізації (ESI) у режимі позитивних або негативних коливань відповідно до інструкції. Обчислена маса відповідає точній масі.

Тонкошарову хроматографію виконували на пластинках із силікагелю Merck, попередньо покритих 60 F<sub>254</sub>, розміром 2,5 см × 7,5 см 250 мкм або 5,0 см × 10,0 см 250 мкм. Препаративну тонкошарову хроматографію виконували на пластинках із силікагелю EM Science, попередньо покритих 60 F<sub>254</sub>, розміром 20 см × 20 см 0,5 мм, із зоною концентрування 20 см × 4 см.

Очищення в нормальній фазі зазвичай робили флеш-хроматографією з нормальною фазою (FCC) на колонках із силікагелем RediSep®, використовуючи EtOAc/гексани як елюент, за винятком особливо обговорених випадків.

Високоєфективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) зі зворотною фазою виконували в наступних умовах: прилад Shimadzu; колонка Phenomenex Gemini 5 мкм C18 (150×21,2 мм) або Waters Xterra RP18 OBD 5 мкм (100×30 мм); градієнт від 95:5 до 0:100 води (0,5% ТФО)/CH<sub>3</sub>CN (0,05% ТФО); швидкість потоку 30 мл/хв; детектування, УФ при  $\lambda=254$  нм.

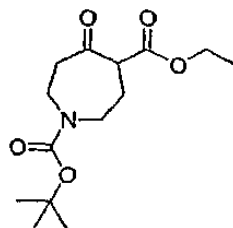
Реакції в мікрохвильовому діапазоні виконували в мікрохвильовому реакторі CEM Discover® або Biotage Initiator™ при зазначених температурах.

"Концентровані" розчини концентрували в роторному випарнику при зниженому тиску. За винятком особливо обговорених випадків реакційні розчини перемішували при кімнатній температурі (rt) в атмосфері N<sub>2</sub>(g).

Хлористоводневі солі були отримані шляхом обробки відповідних вільних основ хлористоводневою кислотою (HCl) (4 н розчин у діоксані) при кімнатній температурі. Суміші концентрували для одержання хлористоводневої солі, або тверду речовину, що утворилася, виділяли фільтруванням.

Солі трифтороцтової кислоти були отримані в результаті очищення неочищеного продукту реакції за допомогою препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою.

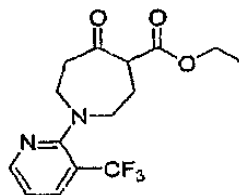
Проміжна сполука А. 1-трет-Бутиловий ефір і 4-етиловий ефір 5-оксоазепан-1,4-дикарбонової кислоти



До розчину I-BOC-4-піперидону (20 г, 0,10 моль) у Et<sub>2</sub>O (200 мл) при 0°C додавали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (14 мл, 0,11 моль) і потім по краплях додавали етилдіазоацетат (13,7 мл, 0,11 моль) протягом 1 години. Закінчивши додавання, суміш перемішували при 0°C протягом 1 години. Суміш розбавляли 30% водним розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою при 0°C і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок (FCC) очищували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (25,6 г, 98%).

$^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 4,25-2,03 (м, 11H), 1,47-1,45 (д, J=7,8 Гц, 9H), 1,31-1,24 (м, 3H).

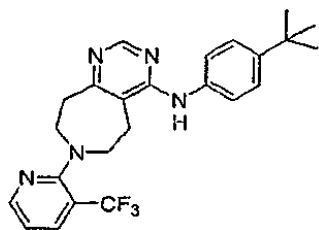
Проміжна сполука В. Етиловий ефір 5-оксо-(3-трифторметилпіридин-2-іл)азепан-4-карбонової кислоти



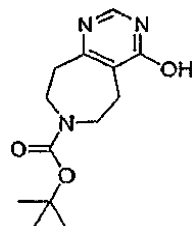
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно проміжній сполуці А з 3'-трифторметил-2,3,5,6-тетрагідро-[1,2']біпіридиніл-4-ону (див. публікацію заявки на патент США 2005/080095) з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> замість Et<sub>2</sub>O при кімнатній температурі і часі реакції, рівному 12 годинам. MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 330,12; m/z знайдено, 331,1 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (суміш енольних і кето-форм; CDCl<sub>3</sub>): 12,75 (с, 1,4H), 8,44-8,41 (м, 1,0H), 8,40-8,38 (м, 1,4H), 7,90-7,83 (м, 2,5H), 7,04-6,99 (м, 1,0H), 6,97-6,92 (м, 1,5H), 4,26-4,19 (м, 5,6H), 3,77-3,65 (м, 3,1H), 3,51-3,45 (м, 4,4H), 3,39-3,33 (м, 4,2H), 3,02-2,94 (м, 1,0H), 2,83-2,75 (м, 4,1H), 2,70-2,66 (м, 3,1H), 2,34-2,15 (м, 2,0H), 1,36-1,23 (м, 8,9H).

Приклад 1. (4-трет-Бутилфеніл)[7-[(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

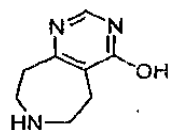


Стадія А. трет-Бутиловий ефір 4-гідрокси-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-карбонової кислоти



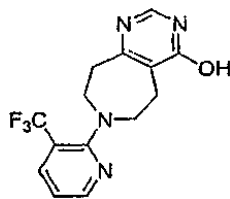
До розчину 1-трет-бутилового ефіру і 4-етилового ефіру 5-оксоазепан-1,4-дикарбонової кислоти (8,8 г, 30,8 ммоль) у EtOH (308 мл) додавали NaOEt (21% у EtOH; 38 мл) і ацетат формамідину (4,8 г, 45,9 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин і концентрували, одержуючи азеотропну суміш з толуолом. Залишок розчиняли у воді і підлужнювали, додаючи 50% водний розчин NaOH. Водний шар екстрагували толуолом і підкислювали до pH=7, додаючи HOAc (з утворенням осаду). Суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години, охолоджували до 0°C і фільтрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (2,5 г, 31%), що використовували без подальшого очищення.

Стадія В. 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол



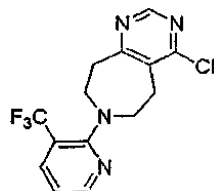
До розчину трет-бутилового ефіру 4-гідрокси-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-карбонової кислоти (1,0 г, 3,77 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 мл) додавали 4 М розчин HCl у діоксані (4 мл, 15 ммоль). Через 24 години суміш концентрували з утворенням хлористоводневої солі (923 мі). Сіль (200 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в MeOH (10 мл), фільтрували через смолу четвертинного аміну у вигляді карбонату (1,0 г) і концентрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (159 мг, 97%).

Стадія С. 7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол



Розчин 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-олу (353 мг, 1,76 ммоль), 2-фтор-3-трифторметилпіридину (582 мг, 3,53 ммоль), iPr<sub>2</sub>NEt (0,9 мл, 5,28 ммоль) і трет-амілового спирту (5 мл) нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 180°C протягом 5 годин. Суміш концентрували, розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (185 мг, 34%), що використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія D. 4-хлор-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін



До розчину 7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-олу (185 мг, 0,60 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (2 мл) додавали POCl<sub>3</sub> (0,11 мл, 1,19 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і повільно гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (65 мг, 33%).

Стадія Е. До розчину 4-хлор-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепіну (27 мг, 0,085 ммоль) у n-BuOH (1 мл) додавали 4-трет-бутиланілін (27 мкл, 0,17 ммоль). Суміш нагрівали при 135°C протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (33 мг, 89%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, 441,21; m/z знайдено, 442,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 4H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H), 1,32 (с, 9H). Альтернативно реакція на даній стадії може бути виконана в мікрохвильовому реакторі при 180°C протягом 30 хвилин.

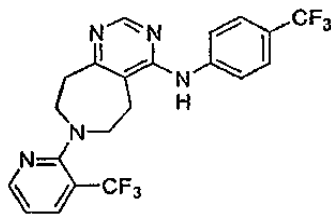
Приклад 1А. Хлористоводнева сіль (4-трет-бутилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]аміну

Сполуки за нижченаведеними прикладами 2-16 були отримані способами, аналогічними спосо-



бам, описаним у прикладі 1, при використанні відповідних амідинів на стадії А і амінів на стадії Е.

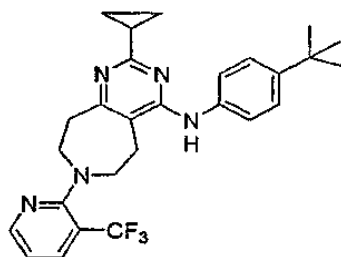
Приклад 2. (4-Трифторметилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{17}F_6N_5$ , 453,14;  $m/z$  знайдено, 454,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,56 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,68 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,04-3,00 (м, 2H).

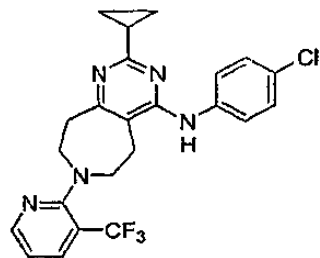
Приклад 2А. Хлористоводнева сіль (4-трифторметилфеніл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]аміну

Приклад 3. (4-трет-Бутилфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{30}F_3N_5$ , 481,25;  $m/z$  знайдено, 482,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,35 (м, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,66-3,53 (м, 4H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,11-1,06 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).

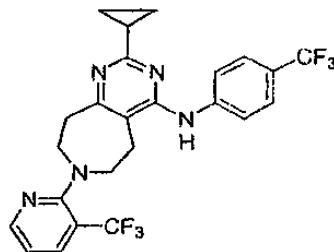
Приклад 4. (4-Хлорфеніл)[2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}Cl_3N_5$ , 459,14;  $m/z$  знайдено, 460,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,35 (м, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 2H),

2,94-2,89 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,05-1,01 (м, 2H), 0,97-0,92 (м, 2H).

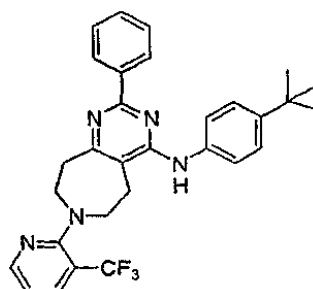
Приклад 5. [2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{21}F_6N_5$ , 493,17;  $m/z$  знайдено, 494,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,35 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,60-7,51 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,66-3,55 (м, 4H), 3,23-3,15 (м, 2H), 2,99-2,90 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,09-0,95 (м, 4H).

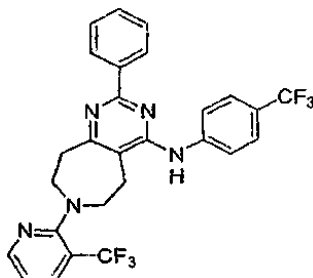
Приклад 5А. Хлористоводнева сіль [2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну

Приклад 6. (4-трет-Бутилфеніл)[2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



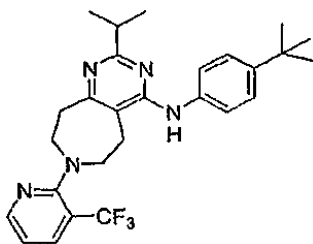
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{30}F_3N_5$ , 517,25;  $m/z$  знайдено, 518,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,37 (м, 3H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,49-7,39 (м, 5H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,35-3,29 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 2H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 7. [2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



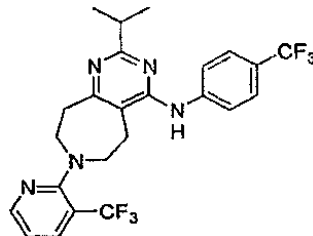
MS (FSI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{21}F_6N_5$ , 529,17;  $m/z$  знайдено, 530,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,33 (м, 3H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,81 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,65-7,63 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,49-7,43 (м, 3H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H).

Приюшд 8. (4-трет-Бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{32}F_3N_5$ , 483,26;  $m/z$  знайдено, 484,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,35 (м, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,62-7,57 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 12H), 1,30 (с, 3H).

Приклад 9. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

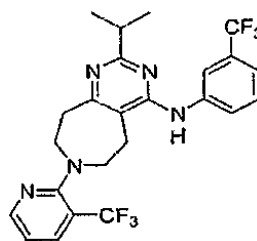


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5$ , 495,19;  $m/z$  знайдено, 496,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,79 (д,  $J=9,1$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,09-3,00 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,86$  Гц, 6H).

Приклад 9A. Хлористоводнева сіль [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну

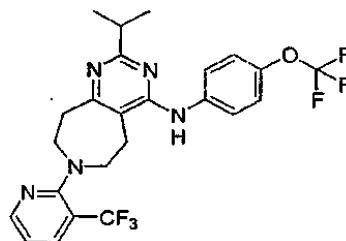
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,45 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J=1,7$ , 7,8 Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,75 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,12 (тд,  $J=6,8$ , 13,6 Гц, 1H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 10. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](3-трифторметилфеніл)амін



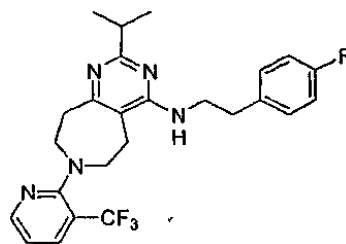
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5$ , 495,19;  $m/z$  знайдено, 496,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32-7,31 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,26-3,22 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 3,01-2,97 (м, 2H), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 11. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5O$ , 511,18;  $m/z$  знайдено, 512,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,20 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 3,09-2,93 (м, 3H), 1,31 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

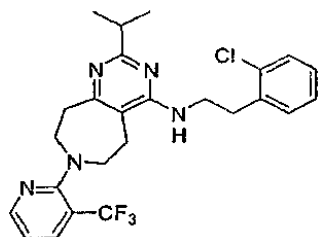
Приклад 12. [2-(4-Фторфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}F_4N_5$ , 473,22;  $m/z$  знайдено, 474,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,35 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 7,03-6,96 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 4H), 3,16-3,11 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 3H), 2,69-2,64 (м, 2H), 1,30 (д,  $J=7,1$  Гц, 6H).

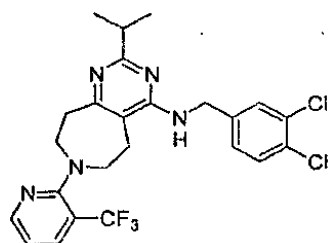
Приклад 13. [2-(2-Хлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

133



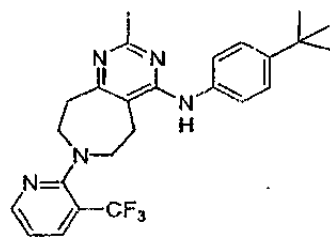
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}Cl_3N_5$ , 489,19;  $m/z$  знайдено, 490,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,96-6,92 (м, 1H), 4,73-4,67 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 2H), 3,61-3,56 (м, 4H), 3,17-3,07 (м, 4H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 14. (3,4-Дихлорбензил)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$ , 509,14;  $m/z$  знайдено, 510,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,50 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), 6,96-6,93 (м, 1H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,68 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,64-3,57 (м, 4H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,99-2,91 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 2H), 1,26 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 15. (4-трет-Бутилфеніл)[2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

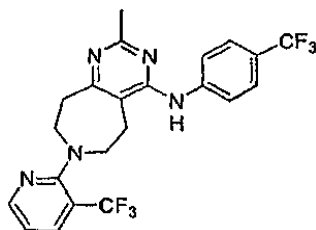


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_3N_5$ , 455,23;  $m/z$  знайдено, 456,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,66-3,59 (м, 4H), 3,22-3,18 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

Приклад 16. [2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

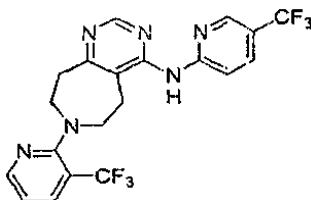
92636

134



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{19}F_6N_5$ , 467,15;  $m/z$  знайдено, 468,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,74 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).

Приклад 17. (5-трифторметилпіридин-2-іл)[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

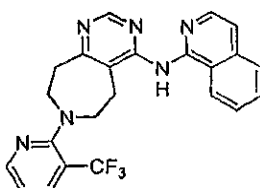


Вказана в заголовку сполука була синтезована аналогічно прикладу 1 при внесенні наступних змін у стадію Е:

Стадія Е. До розчину 4-хлор-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепіну (38 мг, 0,12 ммоль), 4-трифторметиламінопіридину (28 мг, 0,17 ммоль) і  $NaOtBu$  (16 мг, 0,16 ммоль) у толуолі (1,2 мл) у посудині для мікрохвильового реактора додавали розчин  $Pd(OAc)_2$  (0,4 мг, 0,002 ммоль) і 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу (DCPB) (1,2 мг, 0,004 ммоль) у толуолі (1 мл). Суміш продували  $N_2(g)$  і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при  $200^\circ C$  протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували, фільтрували через шар діатомової землі і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (35 мг, 66%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{20}H_{16}F_6N_6$ , 454,13;  $m/z$  знайдено, 453,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,65 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,95-7,85 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 3,67-3,57 (м, 4H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,14-3,07 (м, 2H).

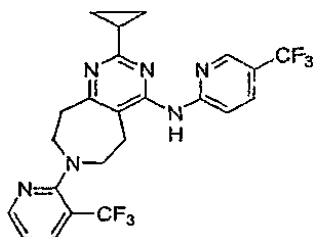
Сполуки за нижченаведеними прикладами 18-25 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 17, при використанні відповідних амідинів на стадії А і амінів на стадії Е.

Приклад 18. Ізохінолін-1-іл[7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



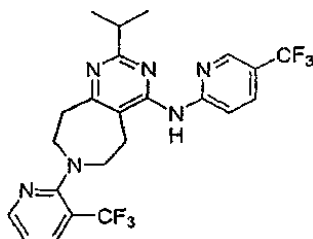
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{19}F_3N_6$ , 436,16;  $m/z$  знайдено, 437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,83 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,32-7,29 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,71 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,64-3,54 (м, 6H), 3,30-3,24 (м, 2H).

Приклад 19. [2-циклопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{20}F_6N_6$ , 494,17;  $m/z$  знайдено, 495,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,54-8,47 (м, 2H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,93-7,84 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,00-6,89 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 4H), 3,24-3,19 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 1H), 1,31-1,08 (м, 2H), 1,05-1,00 (м, 2H).

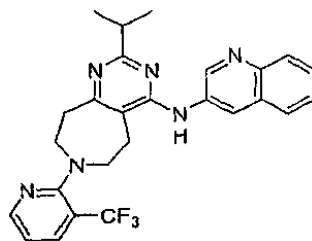
Приклад 20. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}F_6N_6$ , 496,18;  $m/z$  знайдено, 497,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,73 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 3,65-3,54 (м, 4H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,14-3,01 (м, 3H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

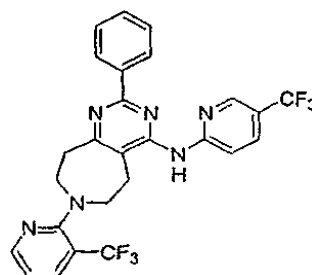
Приклад 20A. Хлористоводнева сіль [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)аміну

Приклад 21. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]хінолін-3-іламін



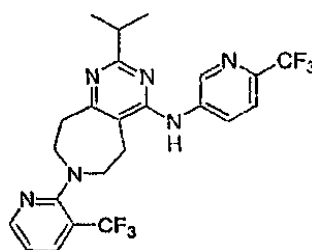
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_3N_6$ , 478,21;  $m/z$  знайдено, 479,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,99 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,86 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,43-8,40 (м, 1H), 8,07 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,67-3,63 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 3H), 1,38 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 22. [2-феніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін



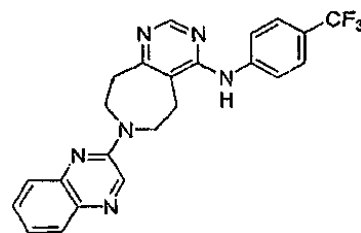
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{20}F_6N_6$ , 530,17;  $m/z$  знайдено, 531,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,76 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,44-8,39 (м, 3H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,00-6,96 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 4H), 3,41-3,36 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 2H).

Приклад 23. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін



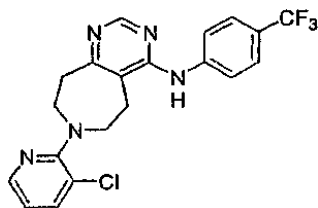
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}F_6N_6$ , 496,18;  $m/z$  знайдено, 497,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,86 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,91-7,90 (м, 1H), 7,69 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,12-3,02 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Приклад 24. [2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін



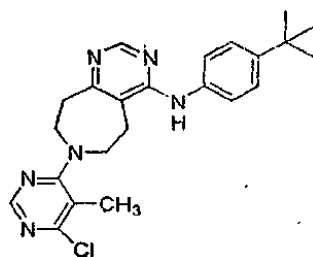
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлорхіноксаліну на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{19}F_3N_6$ , 436,16;  $m/z$  знайдено, 437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,58 (д,  $J=11,2$  Гц, 2H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 3H), 7,63-7,58 (м, 3H), 7,44-7,39 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,42-4,35 (м, 2H), 4,16-4,07 (м, 2H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 2H).

Приклад 30. [7-(3-хлорпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



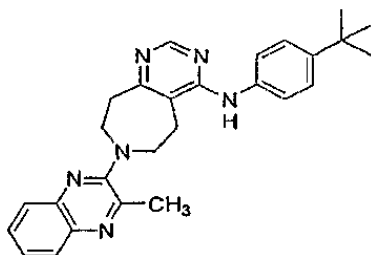
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2,3-дихлорпіридину на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{20}H_{17}Cl_3N_5$ , 419,11;  $m/z$  знайдено, 420,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,57 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 7,68 (д,  $J=9,3$  Гц, 2H), 7,63-7,58 (м, 3H), 6,84-6,79 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,77-3,67 (м, 4H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,08-3,01 (м, 2H).

Приклад 31. (4-трет-Бутилфеніл)[7-(6-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



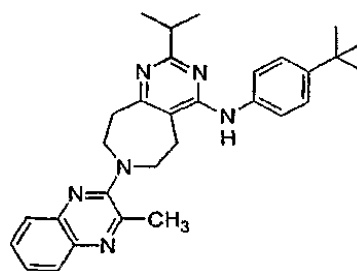
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 4,6-дихлор-5-метилпіримідину на стадії С і 4-трет-бутиланіліну на стадії Е. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{27}Cl_2$ , 422,20;  $m/z$  знайдено, 421,2  $[M-H]^-$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,44-7,36 (м, 4H), 6,43 (с, 1H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 32. (4-трет-Бутилфеніл)[7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



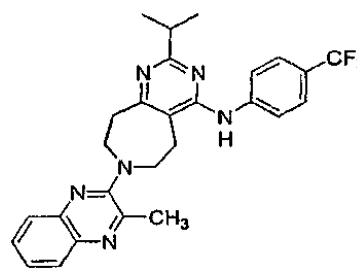
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлор-3-метилхіноліну на стадії С і 4-трет-бутиланіліну на стадії Е. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{30}N_6$ , 438,25;  $m/z$  знайдено, 437,2  $[M-H]^-$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,51 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 3,80-3,76 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 33. (4-трет-Бутилфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлор-3-метилхіноліну на стадії С і 4-трет-бутиланіліну на стадії Е. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{36}N_6$ , 480,3;  $m/z$  знайдено, 479,3  $[M-H]^-$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,89-7,86 (м, 1H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 3H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,02-2,97 (м, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,33-1,32 (м, 12H), 1,31 (с, 3H).

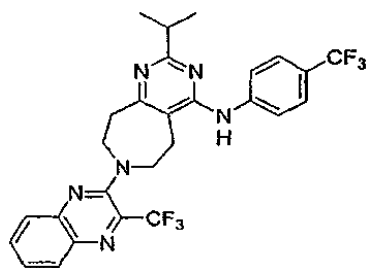
Приклад 34. [2-ізопропіл-7-(3-метилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлор-3-метилхіноліну на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_3N_6$ , 492,22;  $m/z$  знайдено, 493,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,89-7,86 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 3H), 7,61-7,55 (м, 3H), 7,53-7,48 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,78-3,75 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,32 (д,  $J=7,1$  Гц, 6H).

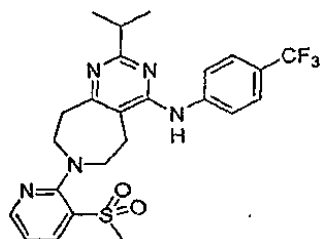
Приклад 35. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилхіноксалін-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

141



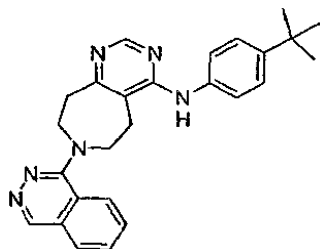
Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлор-3-трифторметилхіноліну на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{24}F_6N_6$ , 546,2;  $m/z$  знайдено. 547,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,06-8,03 (м, 1H), 7,88-7,71 (м, 4H), 7,65-7,57 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 3,87-3,77 (м, 4H), 3,33-3,27 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 3H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 36. [2-ізопропіл-7-(3-метансульфонілпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 26 при використанні 2-хлор-3-(метилсульфоніл)піридину (див. публікацію Ponticello, G.S. et al., J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$ , 505,18;  $m/z$  знайдено, 506,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,54-8,51 (м, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,25-7,21 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,11-2,99 (м, 6H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 37. (4-трет-Бутилфеніл)(7-фталазин-1-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)амін



Вказана в заголовку сполука була синтезована аналогічно прикладу 1 при внесенні наступних змін у стадію С і використанні 4-трет-бутиланіліну на стадії Е.

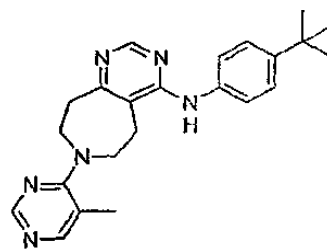
Стадія С. 7-фталазин-1-іл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол. Розчин 6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-олу (50 мг, 0,33 ммоль), 1,4-дихлорфталазину (55 мг, 0,28

92636

142

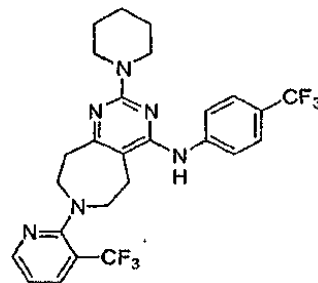
ммоль) і  $Et_2N$  (0,11 мл, 0,81 ммоль) у ДМФА (5 мл) нагрівали при  $120^\circ C$  протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували  $EtOAc$ . Об'єднані органічні шари сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували з утворенням 7-(4-хлорфталазин-1-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-олу (50 мг, 55%), 23 мг (0,14 ммоль) який обробляли форміатом амонію (116 мг, 1,85 ммоль) і  $Pd(OH)_2/C$  (14 мг, 0,08 ммоль) у  $MeOH$ /діоксані (1:1, 4 мл). Суміш нагрівали при  $100^\circ C$  протягом 1 години, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через діатомову землю і концентрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку, що використовували на стадії D аналогічно прикладу 1. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{28}N_6$ , 424,24;  $m/z$  знайдено, 423,2  $[M-H]^-$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,13 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,08-8,04 (м, 1H), 7,91-7,80 (м, 3H), 7,48-7,36 (м, 4H), 6,56 (с, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 2H), 3,37-3,30 (м, 2H), 3,20-3,08 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 38. (4-трет-Бутилфеніл)[7-(5-метилпіримідин-4-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



Вказана в заголовку сполука була отримана аналогічно прикладу 37 при використанні 4,6-дихлор-5-метилпіримідину на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{28}N_6$ , 388,24;  $m/z$  знайдено, 389,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,53 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 4H), 6,43 (с, 1H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,31 (с, 9H).

Приклад 39. [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



Стадія А. 2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол. До розчину  $KOtBu$  (1,3 г, 5,77 ммоль) у  $tBuOH$  (32 мл) додавали етиловий ефір 5-оксо-1-(3-трифторметилпіридин-2-іл)азепан-4-карбонової кислоти (проміжна сполука В; 1,27 г, 3,85 ммоль) і гідробромід піперидин-1-

карбоксімідаміду (1,2 г, 5,77 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли у воді і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водний шар підкислювали до  $\text{pH}=7$ , додаючи  $\text{HOAc}$ . Шари розділяли і водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Залишок розтирали в  $\text{Et}_2\text{O}$  і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (776,4 г, 51% - поєднували, фільтрували і хроматографували).

Стадія В. 4-хлор-2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін. До розчину 2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-олу (435 мг, 1,11 ммоль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (9 мл) додавали  $\text{POCl}_3$  (0,41 мл, 4,43 ммоль). Суміш нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом 1,5 години, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли  $\text{EtOAc}$  і повільно гасили насиченим водним розчином  $\text{NaHCO}_3$ . Органічні шари поєднували, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (160 мг, 35%).

Стадія С. [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін. До розчину 4-хлор-2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепіну (50 мг, 0,12 ммоль), 4-трифторметиланіліну (0,02 мл, 0,18 ммоль) і  $\text{NaOtBu}$  (16 мг, 0,17 ммоль) у толуолі (1,5 мл) у посудині для мікрохвильового реактора додавали розчин  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,4 мг, 0,002 ммоль) і  $\text{DCPBV}$  (1,3 мг, 0,004 ммоль) у толуолі (1 мл). Суміш продували  $\text{N}_2(\text{g})$  і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при  $200^\circ\text{C}$  протягом 50 хвилин. Суміш охолоджували і фільтрували через шар діатомової землі. Фільтрат концентрували і залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (48 мг, 89%). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_6$ , 536,21;  $m/z$  знайдено, 537,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1Н), 7,87 (д,  $J=1,8$  Гц, 1Н), 7,65 (д,  $J=8,6$  Гц, 2Н), 7,55 (д,  $J=8,8$  Гц, 2Н), 6,97-6,91 (м, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 3,77-3,71 (м, 4Н), 3,62-3,54 (м, 4Н), 3,10-3,06 (м, 2Н), 2,89-2,84 (м, 2Н), 1,70-1,56 (м, 6Н).

Приклад 39А. Хлористоводнева сіль [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну

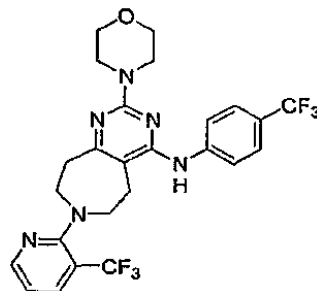
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,47-8,45 (м, 1Н), 8,05 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1Н), 7,74 (кв.,  $J=8,8$  Гц, 4Н), 7,16 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1Н), 3,74-3,69 (м, 4Н), 3,64-3,59 (м, 2Н), 3,57-3,54 (м, 2Н), 3,31-3,27 (м, 2Н), 3,13-3,02 (м, 2Н), 1,80-1,72 (м, 2Н), 1,72-1,65 (м, 4Н).

Приклад 39В. Сульфат [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,48-8,45 (м, 1Н), 8,05 (дд,  $J=7,8$ , 1,6 Гц, 1Н), 7,78-7,68 (м, 4Н), 7,19-7,13 (м, 1Н), 3,75-3,69 (м, 4Н), 3,65-3,59 (м, 2Н), 3,58-3,53 (м, 2Н), 3,33-3,28 (м, 2Н), 3,13-3,09 (м, 2Н), 1,79-1,62 (м, 6Н).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 40-45 були отримані способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 39, при використанні відповідних карбоксімідамідів на стадії А.

Приклад 40. [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

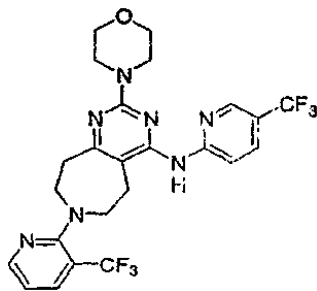


MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ , 538,19;  $m/z$  знайдено, 539,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1Н), 7,89-7,85 (м, 1Н), 7,63 (д,  $J=9,1$  Гц, 2Н), 7,57 (д,  $J=9,1$  Гц, 2Н), 6,98-6,92 (м, 1Н), 6,53 (с, 1Н), 3,80-3,71 (м, 8Н), 3,63-3,54 (м, 4Н), 3,13-3,06 (м, 2Н), 2,92-2,86 (м, 2Н).

Приклад 40А. Хлористоводнева сіль [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміни

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,49-8,46 (м, 1Н), 8,05 (дд,  $J=1,7$ , 7,4 Гц, 1Н), 7,75 (с, 4Н), 7,17 (дд,  $J=4,9$ , 7,4 Гц, 1Н), 3,79-3,75 (м, 4Н), 3,73-3,71 (м, 4Н), 3,65-3,62 (м, 2Н), 3,59-3,55 (м, 2Н), 3,31-3,29 (м, 2Н), 3,15-3,11 (м, 2Н).

Приклад 41. [2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін

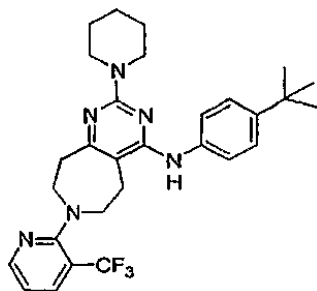


MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}$ , 539,19;  $m/z$  знайдено, 540,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,52-8,51 (м, 1Н), 8,42-8,40 (м, 1Н), 8,38 (д,  $J=8,8$  Гц, 1Н), 7,92-7,87 (м, 2Н), 7,49-7,46 (м, 1Н), 6,99-6,95 (м, 1Н), 3,84-3,77 (м, 8Н), 3,60-3,54 (м, 4Н), 3,15-3,10 (м, 2Н), 2,97-2,94 (м, 2Н).

Приклад 42. (4-трет-Бутилфеніл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін

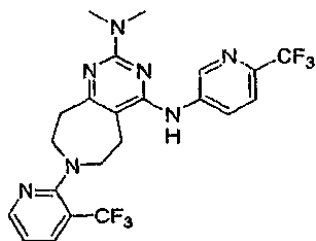


145



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{35}F_3N_6$ , 524,29;  $m/z$  знайдено, 525,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,76-3,71 (м, 4H), 3,63-3,55 (м, 4H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 6H), 1,32 (с, 9H).

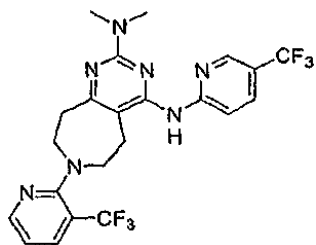
Приклад 43.  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(6-трифторметилпіридин-3-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



Приклад 43В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(6-трифторметилпіридин-3-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{21}F_6N_7$ , 497,18;  $m/z$  знайдено, 498,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,04 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,74 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 3,67-3,62 (м, 4H), 3,38-3,33 (м, 2H), 3,22 (с, 6H), 3,12-3,08 (м, 2H).

Приклад 44.  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(5-трифторметилпіридин-2-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

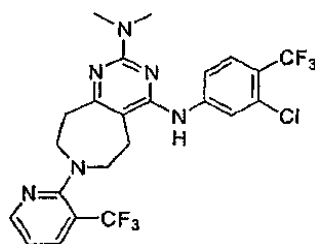


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{21}F_6N_7$ , 497,18;  $m/z$  знайдено, 498,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,58 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 8,51-8,49 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 3,59-3,54 (м, 4H), 3,21 (м, 6H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,95-2,92 (м, 2H).

92636

146

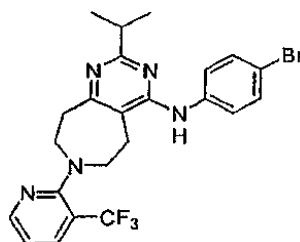
Приклад 45.  $N^4$ -(3-Хлор-4-трифторметилфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



Вказана в заголовку сполука була синтезована аналогічно прикладу 39 при внесенні наступних змін у стадію С.

Стадія С. Суміш [4-хлор-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]диметиламіну (50 мг, 0,14 ммоль), 3-хлор-4-трифторметиланіліну (40 мг, 0,20 ммоль) і пара-толуолсульфонової кислоти (51 мг, 0,27 ммоль) у толуолі (2 мл) нагрівали в запаяній трубці при  $120^\circ C$  протягом 18 годин. Суміш охолоджували, розбавляли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Органічний шар сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (55 мг, 78%) MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}ClF_6N_6$ , 530,14;  $m/z$  знайдено, 531,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,43-8,40 (м, 1H), 8,25 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,08-7,98 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,57 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 4H), 3,33-3,31 (м, 1H), 3,13 (с, 6H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,97-2,93 (м, 2H).

Приклад 46. (4-Бромфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



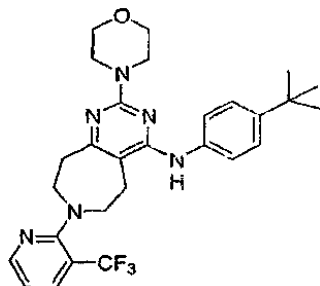
Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам за прикладом 1, при внесенні наступних змін у стадію Е.

Стадія Е. Суміш 4-хлор-2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепіну (50 мг, 0,14 ммоль), 4-броманіліну (35 мг, 0,36 ммоль) і пара-толуолсульфонової кислоти (51 мг, 0,27 ммоль) у толуолі (2 мл) нагрівали в запаяній трубці при  $130^\circ C$  протягом 18 годин. Суміш охолоджували, розбавляли насиченим водним розчином  $NaHCO_3$  і екстрагували  $EtOAc$ . Органічний шар сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (57 мг, 77%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}BrF_3N_5$ , 505,11;  $m/z$  знайдено, 506,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-

147

7,87 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H)

Приклад 47. (4-трет-Бутилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

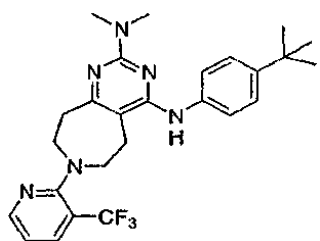


Вказана в заголовку сполука була синтезована аналогічно прикладу 39 при внесенні наступних змін у стадію С.

Стадія С. До розчину 4-хлор-2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепіну (30 мг, 0,08 ммоль) у n-BuOH (2 мл) додавали 4-трет-бутиланілін (23 мкл, 0,15 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 180°C протягом 90 хвилин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли MeOH і фільтрували через смолу четвертинного аміну у вигляді карбонату (500 мг). Фільтрат концентрували і залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (39 мг, 99%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{33}F_3N_6O$ , 526,27; m/z знайдено, 527,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,80-3,70 (м, 8H), 3,64-3,54 (м, 4H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,88-2,82 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 48-51 були отримані аналогічно способам за прикладом 47 при використанні відповідних карбоксимідамідів на стадії А і амінів на стадії С.

Приклад 48.  $N^4$ -(4-трет-Бутилфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{31}F_3H_5$ , 484,26; m/z знайдено, 485,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 48. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -(4-трет-бутилфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

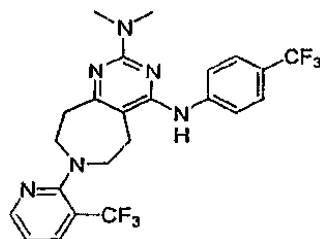
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,45 (м, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,17-

92636

148

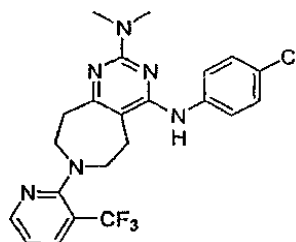
7,13 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,18 (с, 6H), 3,11-3,06 (м, 2H), 1,35 (с, 9H).

Приклад 49.  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}F_6N_6$ , 496,18; m/z знайдено, 497,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,62-3,56 (м, 4H), 3,18 (с, 6H), 3,13-3,09 (м, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H).

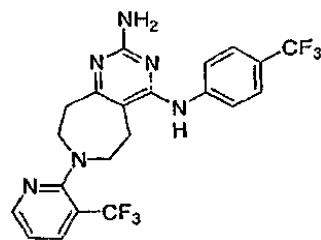
Приклад 50.  $N^4$ -(4-Хлорфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



Приклад 50В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -(4-хлорфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{22}Cl_3N_6$ , 462,15; m/z знайдено, 463,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,45 (м, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,18 (с, 6H), 3,10-3,06 (м, 2H).

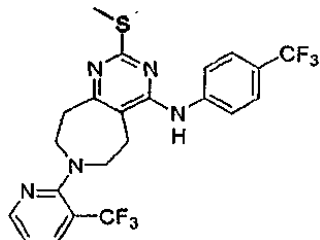
Приклад 51.  $N^4$ -(4-Трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{18}F_6N_6$ , 468,15; m/z знайдено, 469,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,99-6,95 (м,

1H), 6,55 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,11-3,07 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H).

Приклад 52. [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

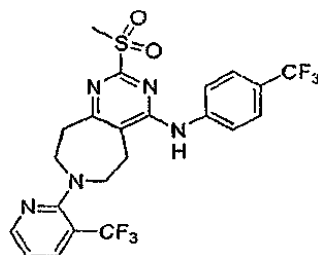


Стадія А. 2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол. До розчину етилового ефіру 5-оксо-1-(3-трифторметилпіридин-2-іл)азепан-4-карбонової кислоти (3,0 г, 9,09 ммоль) у EtOH (40 мл) додавали NaOEt (1,97 г, 29,1 ммоль) і тіосечовину (1,1 г, 13,6 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш охолоджували, по краплях додавали MeI (0,74 мл, 11,8 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували, залишок розчиняли у воді і підкислювали до pH=7, додаючи HOAc (з утворенням осаду). Тверду речовину фільтрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (3,3 г, >99%), що використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія В. 4-хлор-2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін. До розчину 2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-олу (1,8 г, 4,92 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (40 мл) додавали POCl<sub>3</sub> (1,4 мл, 14,8 ммоль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 15 хвилин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і повільно гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,6 г, 89%).

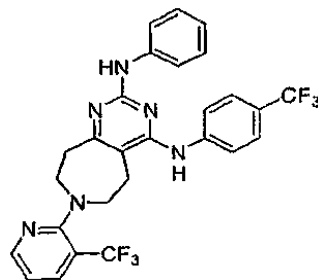
Стадія С. До розчину 4-хлор-2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепіну (830 мг, 2,22 ммоль) у n-BuOH (5 мл) додавали 4-трифторметиланілін (0,4 мл, 3,30 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 30 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури, гасили насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (950 мг, 86%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S, 499,13; m/z знайдено, 500,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J=9,1 Гц, 2H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,53 (с, 3H).

Приклад 53. [2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



До розчину [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну (приклад 52; 513 мг, 1,02 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) додавали m-CPBA (77%; 480 мг, 2,22 ммоль). Через 2 години суміш розбавляли насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Залишок очищували (FCC; MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (500 мг, 92%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 531,12; m/z знайдено, 532,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 4H), 3,37-3,31 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 5H).

Приклад 54. N<sup>2</sup>-феніл-N<sup>4</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

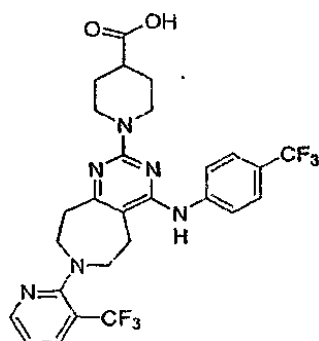


Розчин [2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну (приклад 53; 30 мг, 0,06 ммоль), аніліну (8 мг, 0,09 ммоль) і паратолуолсульфонові кислоти (21,3 мг, 0,11 ммоль) у толуолі (2 мл) нагрівали при 125°C протягом 12 годин. Суміш охолоджували й очищували препаративною ВЕРХ, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (20 мг, 67%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>, 544,18; m/z знайдено, 545,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,66-7,58 (м, 4H), 7,48 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H).

Приклад 55. N<sup>2</sup>-циклопропіл-N<sup>4</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

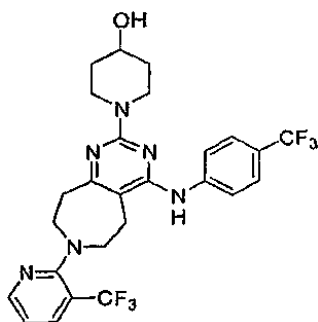
C1CC1N2C(=N3C(=NC(=N3)N(C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F)N5C(=CC(=CC=C5)C(F)(F)F)N2)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7C1CCN1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4C(F)(F)F)N5CCCCC5N6=CC=CC=C6C(F)(F)F

Приклад 57. 1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піридин-4-карбонова кислота

C1=CC=C(C=C1)C(=N2C(=NC(=N2)N3C(=CC(=C3)C(F)(F)F)N4C(=CC(=CC=C4)N5CCCCC5)CCN6C=CC=CC=C6C(F)(F)F)N7C(=CC(=CC=C7)N8CCCCC8)CCN9C=CC=CC=C9C(F)(F)F

Приклад 59. 1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піперидин-4-ол

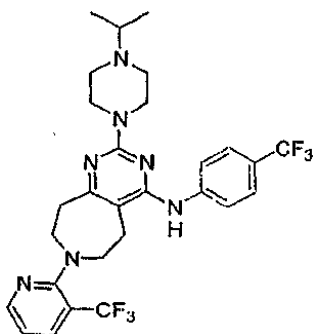
153



Приклад 59В. Сіль трифтороцтової кислоти 1-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-4-олу

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O$ , 552,21;  $m/z$  знайдено, 553,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,43 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,56-3,42 (м, 4H), 3,32-3,25 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 2H).

Приклад 60. [2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

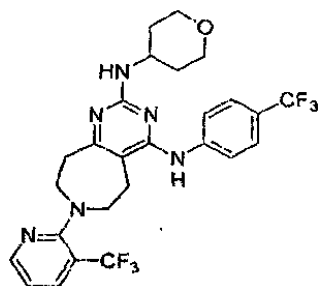


Приклад 60В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміні

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{38}H_{31}F_6N_7$ , 579,25;  $m/z$  знайдено, 581,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,05-8,01 (м, 1H), 7,73-7,71 (м, 4H), 7,18-7,12 (м, 1H), 3,66-3,24 (м, 15H), 3,18-3,07 (м, 2H), 1,38 (д,  $J=6,3$  Гц, 6H).

Приклад 61.  $N^2$ -(Тетрагідропіран-4-іл)- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

92636

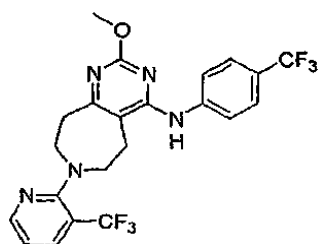


154

Приклад 61В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2$ -(тетрагідропіран-4-іл)- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O$ , 552,21;  $m/z$  знайдено, 553,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,48-8,45 (м, 1H), 8,06-8,03 (м, 1H), 7,77 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,18-7,14 (м, 1H), 3,98-3,84 (м, 3H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,12-3,09 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,65-1,54 (м, 2H).

Приклад 62. [2-метокси-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

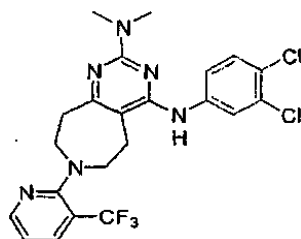


Розчин [2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну (приклад 53; 44 мг, 0,08 ммоль) і NaOMe (100 мг, 0,25 ммоль) у MeOH (1,5 мл) нагрівали при 60°C протягом 1 години. Суміш охолоджували, підкислювали HOAc (3 краплі) і очищували препаративною ВЕРХ (умови виконання такі ж, як у прикладі 54), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (35 мг, 89%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{19}F_6N_5O$ , 483,15;  $m/z$  знайдено, 484,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,63 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,63 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,06-7,02 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,50-3,44 (м, 4H), 3,26-3,22 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 63-109 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у попередніх прикладах.

Приклад 63.  $N^4$ -(3,4-Дихлорфеніл)- $N^2$ , $N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

155

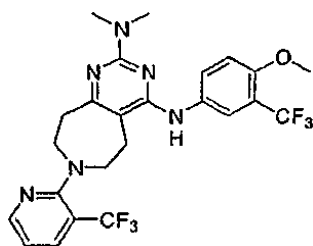


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{21}Cl_2F_3N_6$ , 496,12;  $m/z$  знайдено, 497,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 63В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -(3,4-дихлорфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

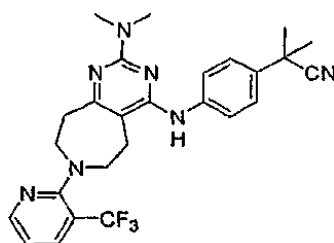
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,93-7,92 (м, 1H), 7,53-7,52 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,22 (с, 6H), 3,11-3,06 (м, 2H).

Приклад 64.  $N^4$ -(4-Метокси-3-трифторметилфеніл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_6N_6O$ , 526,19;  $m/z$  знайдено, 527,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,42 (дд,  $J=4,7$ , 1,6 Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,90 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J=8,9$ , 2,7 Гц, 1H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,35 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,66-3,57 (м, 4H), 3,16 (с, 6H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H).

Приклад 65. 2-{4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}-2-метилпропіонітрил



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{28}F_3N_7$ , 495,24;  $m/z$  знайдено, 496,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 65В. Сіль трифтороцтової кислоти 2-{4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]феніл}-2-метилпропіонітрилу

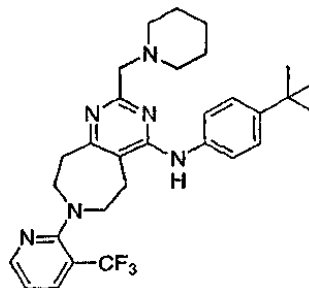
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 2H),

92636

156

3,56-3,51 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,11-3,06 (м, 2H), 1,73 (с, 6H).

Приклад 66. (4-трет-Бутилфеніл)[2-піперидин-1-ілметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін

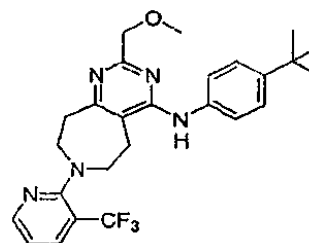


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{37}F_3N_5$ , 538,30;  $m/z$  знайдено, 540,0  $[M+H]^+$ .

Приклад 66В. Сіль трифтороцтової кислоти (4-трет-бутилфеніл)[2-піперидин-1-ілметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]аміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46 (дд,  $J=4,7$ - 1,4 Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,65-3,60 (м, 4H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,23-3,18 (м, 2H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,68-1,58 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,29-1,21 (м, 2H).

Приклад 67. (4-трет-Бутилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



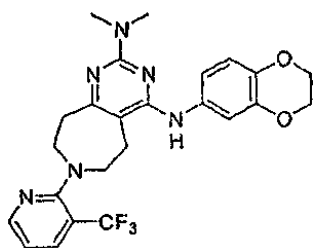
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}F_3N_5O$ , 485,24;  $m/z$  знайдено, 468,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 67В. Сіль трифтороцтової кислоти (4-трет-бутилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]аміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,66 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=8,9$ , 2,3 Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,63 (с, 3H).

Приклад 68.  $N^4$ -(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

157

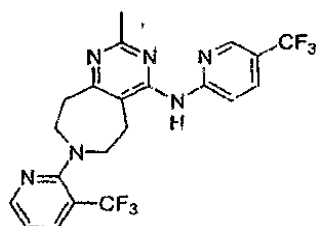


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{25}F_2N_6O_2$ , 486,20;  $m/z$  знайдено, 487,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 68B. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

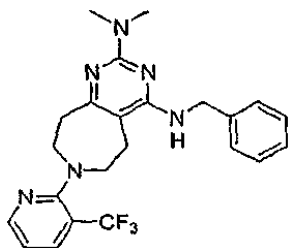
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,11 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,98 (дд,  $J=8,7$ , 2,5 Гц, 1H), 6,84 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,25 (с, 4H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,17 (с, 6H), 3,07-3,02 (м, 2H).

Приклад 69. [2-метил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{18}F_6N_6$ , 468,15;  $m/z$  знайдено, 469,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,66 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=8,9$ , 2,3 Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,63 (с, 3H).

Приклад 70.  $N^4$ -бензил- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{25}F_3N_6$ , 442,21;  $m/z$  знайдено, 443,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 70B. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -бензил- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

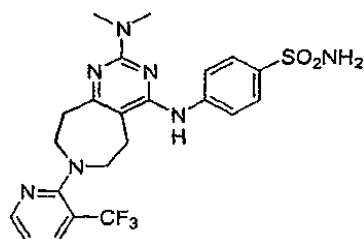
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 3,54-

92636

158

3,50 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,15 (с, 6H), 2,97-2,93 (м, 2H).

Приклад 71. 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензолсульфонамід

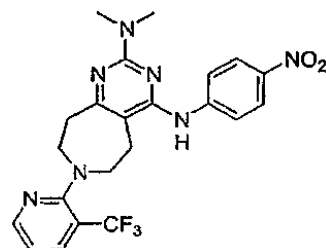


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{24}F_3N_7O_2S_5$  507,17;  $m/z$  знайдено, 508,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 71B. Сіль трифтороцтової кислоти 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензолсульфонамід

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,45 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,34-3,29 (м, 2H), 3,21 (с, 6H), 3,13-3,10 (м, 2H).

Приклад 72.  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(4-нітрофеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

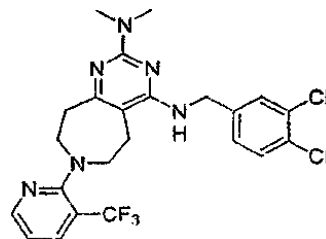


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{22}F_3N_7O_2$ , 473,18;  $m/z$  знайдено, 474,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 72B. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2,N^2$ -диметил- $N^4$ -(4-нітрофеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,48-8,45 (м, 1H), 8,31-8,26 (м, 2H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,16-3,12 (м, 2H).

Приклад 73.  $N^4$ -(3,4-Дихлорбензил)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

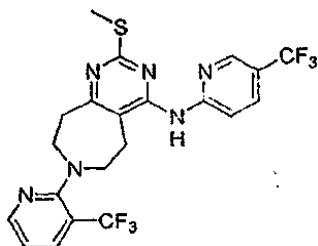


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}Cl_2F_3N_6$ , 510,13;  $m/z$  знайдено, 511,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 73В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -(3,4-дихлорбензил)- $N^2,N^2$ -диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,40 (дд,  $J=4,7$ , 1,3 Гц, 1H), 7,99 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,24 (дд,  $J=8,3$ , 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,97-2,91 (м, 2H).

Приклад 74. [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)амін

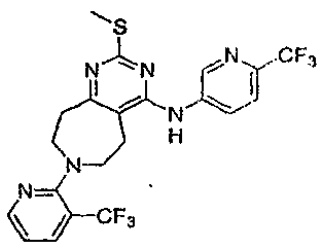


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{18}F_6N_6S$ , 500,12;  $m/z$  знайдено, 501,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 74В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](5-трифторметилпіридин-2-іл)аміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,84-8,81 (м, 1H), 8,35 (дд,  $J=8,0$ , 1,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 6,71 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,90-3,84 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,98 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H).

Приклад 75. [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін



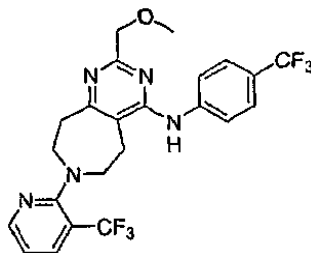
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{18}F_6N_6S$ , 500,12;  $m/z$  знайдено, 501,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 75В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)аміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 9,00 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 8,36 (дд,  $J=8,6$ , 2,4 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 4H), 3,20-3,10 (м, 4H), 2,50 (с, 3H).

Приклад 76. [2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-

піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

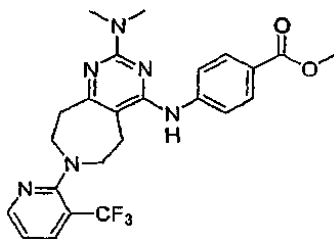


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_5O$ , 497,17;  $m/z$  знайдено, 489,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 76В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=1,9$ , 1,7 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 4H), 7,18-7,11 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,68-3,59 (м, 4H), 3,52 (с, 3H), 3,46-3,42 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H).

Приклад 77. Метильовий ефір 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти

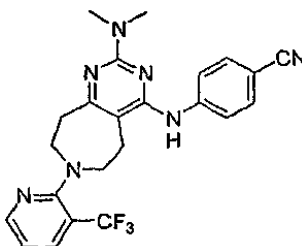


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$ , 486,20;  $m/z$  знайдено, 487,8  $[M+H]^+$ .

Приклад 77В. Сіль трифтороцтової кислоти метилового ефіру 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно] бензойної кислоти

$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 2H), 8,04 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,22 (с, 6H), 3,15-3,09 (м, 2H).

Приклад 78. 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензонітрил



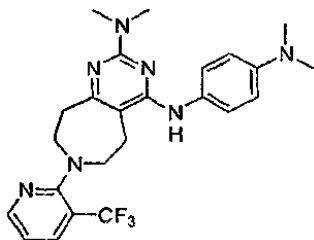
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}F_3N_7$ , 453,19;  $m/z$  знайдено, 454,8  $[M+H]^+$ .



Приклад 78В. Сіль трифтороцтової кислоти 4-[2-диметиламіно-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензонітрилу

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,46 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1Н), 8,04 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,85-7,81 (м, 2Н), 7,79-7,76 (м, 2Н), 7,18-7,13 (м, 1Н), 3,65-3,59 (м, 2Н), 3,57-3,52 (м, 2Н), 3,34-3,32 (м, 2Н), 3,23 (с, 6Н), 3,15-3,09 (м, 2Н).

Приклад 79. N<sup>4</sup>-(4-Диметиламінофеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

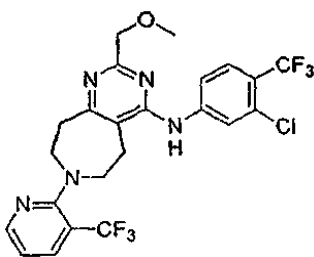


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>, 471,24; m/z знайдено, 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 79В. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>4</sup>-(4-диметиламінофеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,46-8,43 (м, 1Н), 8,02 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,82-7,76 (м, 2Н), 7,62-7,58 (м, 2Н), 7,17-7,10 (м, 1Н), 3,64-3,57 (м, 2Н), 3,56-3,51 (м, 2Н), 3,31-3,28 (м, 2Н), 3,27 (с, 6Н), 3,19 (с, 6Н), 3,12-3,06 (м, 2Н).

Приклад 80. (3-Хлор-4-трифторметилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін

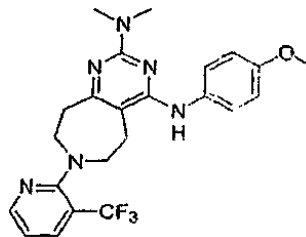


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, 531,13; m/z знайдено, 532,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 80В. Сіль трифтороцтової кислоти (3-хлор-4-трифторметилфеніл)[2-метоксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]аміну

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,44 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1Н), 8,02 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,44-7,38 (м, 2Н), 7,16-7,10 (м, 1Н), 6,96-6,91 (м, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,62-3,57 (м, 2Н), 3,56-3,50 (м, 2Н), 3,29-3,23 (м, 2Н), 3,14 (с, 3Н), 3,08-3,02 (м, 2Н).

Приклад 81. N<sup>4</sup>-(4-Метоксифеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

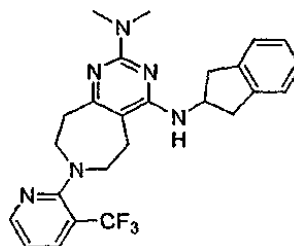


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 458,20; m/z знайдено, 459,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 81В. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>4</sup>-(4-метоксифеніл)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,44 (дд, J=4,8, 1,4 Гц, 1Н), 8,02 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,44-7,38 (м, 2Н), 7,16-7,10 (м, 1Н), 6,96-6,91 (м, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 3,62-3,57 (м, 2Н), 3,56-3,50 (м, 2Н), 3,29-3,23 (м, 2Н), 3,14 (с, 3Н), 3,08-3,02 (м, 2Н).

Приклад 82. N<sup>4</sup>-індан-2-іл-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін

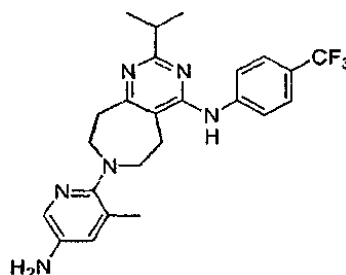


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 468,22; m/z знайдено, 469,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 82В. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>4</sup>-індан-2-іл-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

<sup>1</sup>Н ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,44-8,41 (м, 1Н), 8,02 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,25-7,20 (м, 2Н), 7,18-7,15 (м, 2Н), 7,15-7,11 (м, 1Н), 5,04-4,95 (м, 1Н), 3,60-3,54 (м, 2Н), 3,47-3,43 (м, 2Н), 3,42-3,35 (м, 2Н), 3,24 (с, 6Н), 3,23-3,20 (м, 2Н), 3,10-3,02 (м, 2Н), 2,95-2,90 (м, 2Н).

Приклад 83. [7-(5-аміно-3-метилпіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

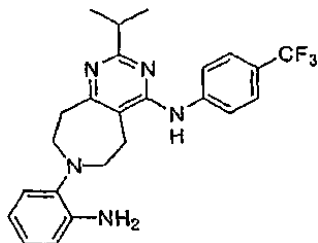


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 456,22; m/z знайдено, 455,2 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,79 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 7,67 (д, J=2,9 Гц, 1Н), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,90-6,85 (м, 1Н), 6,69-6,65 (м, 1Н), 3,46-3,37 (м, 2Н), 3,34-3,29 (м, 2Н),

163

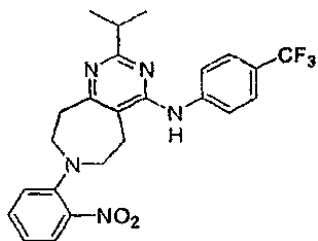
3,26-3,22 (м, 2H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 84. [7-(2-Амінофеніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



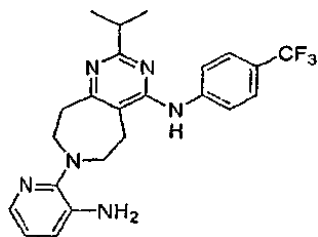
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{26}F_3N_5$ , 441,21; m/z знайдено, 442,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,44-7,33 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 2H), 6,67-6,59 (м, 2H), 4,10-3,97 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 2H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,28-1,26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

Приклад 85. [2-ізопропіл-7-(2-нітрофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$ , 471,19; m/z знайдено, 472,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,99 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 2H), 6,67-6,51 (м, 2H), 4,22-4,02 (м, 2H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,15-3,04 (м, 2H), 2,96-2,83 (м, 3H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 86. [7-(3-амінопіридин-2-іл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



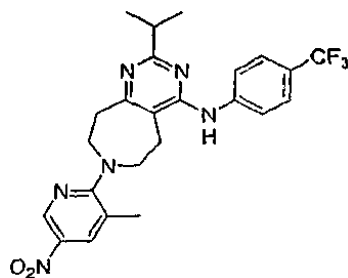
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{25}F_3N_6$ , 442,21; m/z знайдено, 443,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,86-7,72 (м, 3H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,04-6,95 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,71-6,67 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 2H), 3,47-3,40 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,13-3,04 (м, 1H), 3,01-2,94 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 87. [2-ізопропіл-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-

92636

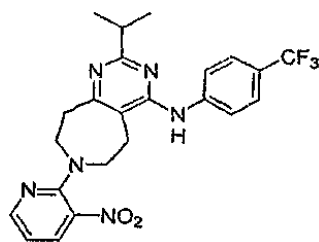
164

піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



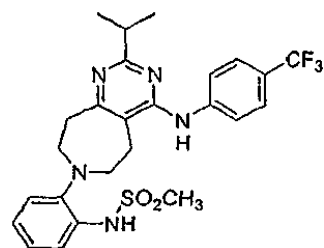
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}F_3N_6O_2$ , 486,20; m/z знайдено, 487,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,93 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,16-8,05 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,76-6,60 (м, 1H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,89-3,82 (м, 2H), 3,35-3,22 (м, 2H), 3,12-3,02 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 88. [2-ізопропіл-7-(3-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$ , 472,18; m/z знайдено, 473,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,28 (м, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,36-7,21 (м, 4H), 6,84-6,69 (м, 1H), 3,81-3,67 (м, 4H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 2H), 3,22-3,07 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H).

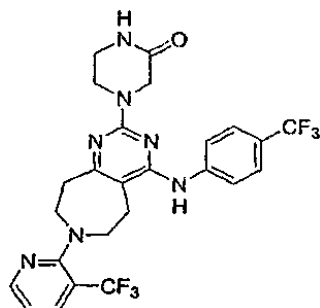
Приклад 89. N-(2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]феніл)метансульфонамід



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$ , 519,19; m/z знайдено, 520,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,03-8,84 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 2H), 6,69-6,57 (м, 2H), 4,18-4,01 (м, 2H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,13-2,97 (м, 3H), 2,93-2,84 (м, 4H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 90. 4-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]піперазин-2-он

165

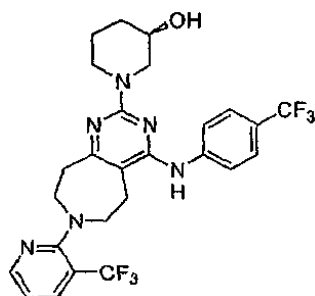


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{23}F_6N_7O$ , 551,19;  $m/z$  знайдено, 552,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 90В. Сіль трифтороцтової кислоти 4-[4-(4-трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперазин-2-ону

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41 (дд,  $J=4,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,91 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,05-7,01 (м, 1H), 6,53-6,45 (м, 1H), 4,39-4,31 (м, 2H), 4,14-4,09 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,02-2,90 (м, 2H).

Приклад 91. (R)-1-[4-(4-Трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-3-ол



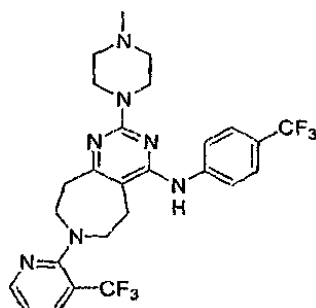
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_3N_6O$ , 552,21;  $m/z$  знайдено, 553,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 91В. (R)-1-[4-(4-Трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-3-ол

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,38 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,67-7,59 (м, 5H), 7,02 (дд,  $J=7,7, 4,8$  Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,63-3,49 (м, 5H), 3,39-3,33 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 1H).

Приклад 92. [2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

92636



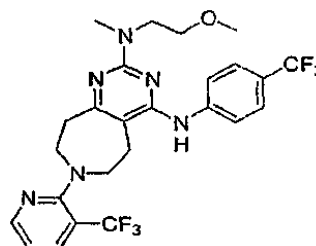
166

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_6N_7$ , 551,22;  $m/z$  знайдено, 552,9  $[M+H]^+$ .

Приклад 92В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,56 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,83-3,75 (м, 4H), 3,62-3,53 (м, 4H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,52-2,42 (м, 4H), 2,34 (с, 3H).

Приклад 93.  $N^2$ -(2-метоксіетил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}F_6N_6O$ , 540,21;  $m/z$  знайдено, 541,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 93В. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2$ -(2-метоксіетил)- $N^2$ -метил- $N^4$ -(4-трифторметилфеніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2,4-діаміну

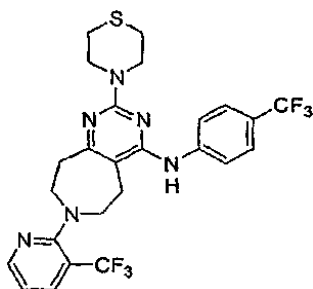
$^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,45 (дд,  $J=4,8, 1,3$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,13-3,08 (м, 2H).

Приклад 94. (S)-1-[4-(4-Трифторметилфеніламіно)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-2-іл]піперидин-3-ол



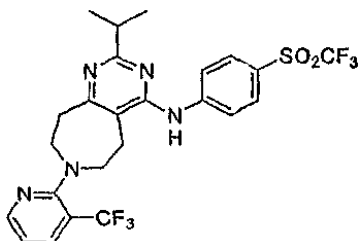
6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну  
<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 4H), 7,17-7,13 (м, 1H), 4,02-3,93 (м, 4H), 3,59-3,50 (м, 4H), 3,35-3,21 (м, 6H), 3,13-3,07 (м, 2H).

Приклад 100. [2-тіоморфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>S, 554,17; m/z знайдено, 555,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,44-8,41 (м, 1H), 7,91 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,67-7,57 (м, 4H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 4H), 3,68-3,57 (м, 4H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,71-2,66 (м, 4H).

Приклад 101. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін

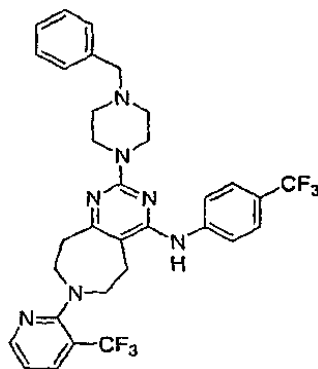


MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 559,15; m/z знайдено, 560,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 101В. Сіль трифтороцтової кислоти [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)аміну

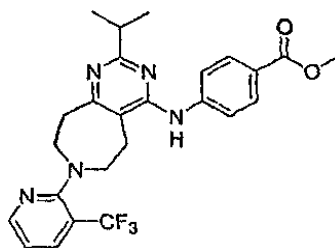
<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): 8,44-8,42 (м, 1H), 8,02-7,94 (м, 3H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 6H), 3,29-3,22 (м, 2H), 1,32-1,27 (м, 6H).

Приклад 102. [2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



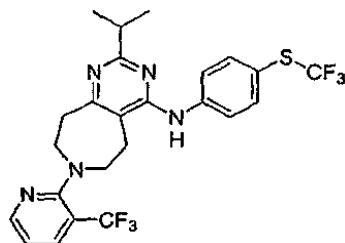
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>, 627,25; m/z знайдено, 628,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,41-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,57-7,53 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 5H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,82-3,76 (м, 4H), 3,63-3,55 (м, 6H), 3,12-3,07 (м, 2H), 2,91-2,86 (м, 2H), 2,54-2,49 (м, 4H).

Приклад 103. Метилловий ефір 4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти



MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 485,20; m/z знайдено, 486,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,41-8,39 (м, 1H), 8,07-8,02 (м, 2H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,80-7,75 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,68-3,59 (м, 4H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,11-3,03 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,9 Гц, 6H).

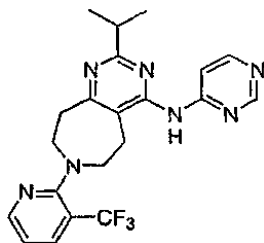
Приклад 104. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилсульфанілфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S, 527,16; m/z знайдено, 528,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,27-3,22 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 2H), 1,34 (д, J=6,9 Гц, 6H).

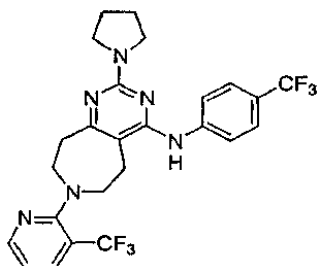
171

Приклад 105. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]піримідин-4-іламін



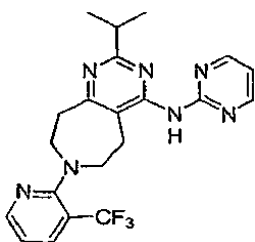
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{22}F_3N_7$ , 429,19;  $m/z$  знайдено, 430,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,83-8,81 (м, 1H), 8,60 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 2H), 1,38 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 106. [2-піролідин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}F_6N_6$ , 522,20;  $m/z$  знайдено, 523,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,64-3,53 (м, 8H), 3,13-3,08 (м, 2H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 4H).

Приклад 107. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]піримідин-2-іламін

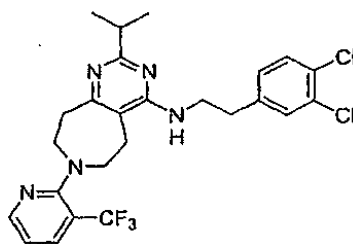


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{22}F_3N_7$ , 429,19;  $m/z$  знайдено, 430,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,45 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 8,43-8,41 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,85-6,83 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 2H), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 108. [2-(3,4-Дихлорфеніл)етил][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін

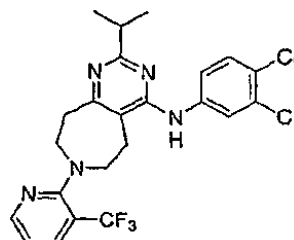
92636

172



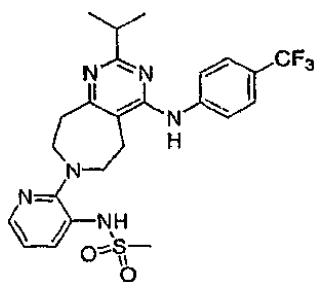
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$ , 523,15;  $m/z$  знайдено, 524,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,32 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,06 (дд,  $J=8,1$ , 2,0 Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 4H), 3,18-3,13 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 2H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 109. (3,4-Дихлорфеніл)[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл]амін



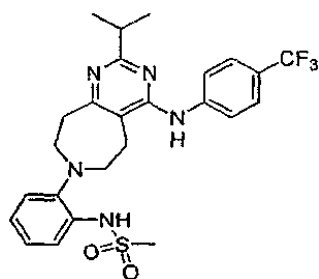
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}Cl_2F_3N_5$ , 495,12;  $m/z$  знайдено, 496,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,38 (м, 1H), 8,10 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,69-3,57 (м, 4H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Нижченаведені сполуки за прикладами 110-114 отримані описаними вище способами.

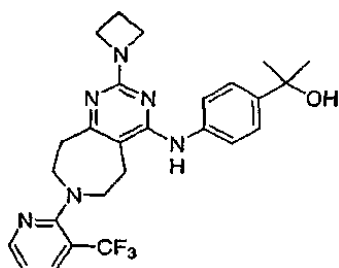


Приклад 110. N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід

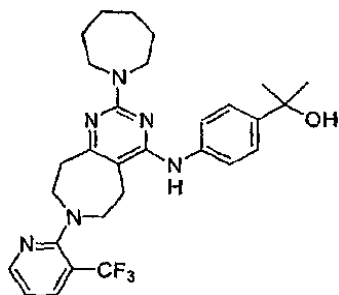
173



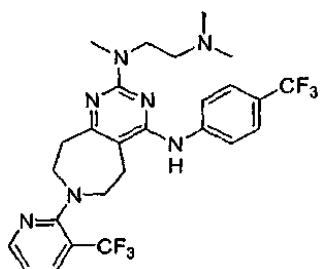
Приклад 111. N-{2-[2-ізопропіл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]феніл}метансульфонамід



Приклад 112. 2-{4-[2-азетидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол

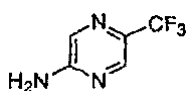


Приклад 113. 2-{4-[2-азепан-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол



Приклад 114. N<sup>2</sup>-(2-Диметиламіноетил)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-(4-трифторметилфеніл)-7-(-3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

Проміжна сполука С. 5-Трифторметилпіразин-2-іламін

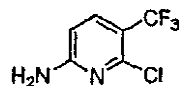


92636

174

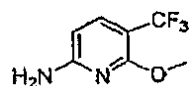
Вказана в заголовку сполука була отримана відомими способами (див. патент США № 4160834).

Проміжна сполука D. 6-Хлор-5-трифторметилпіридин-2-іламін



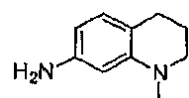
Вказана в заголовку сполука була отримана з 2,6-дихлор-3-трифторметилпіридину способами, аналогічними способом одержання проміжної сполуки С (див. публікації Hirokawa et al., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(12), 1621; Katritzky, A.R. et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 6412).

Проміжна сполука E. 6-Метокси-5-трифторметилпіридин-2-іламін



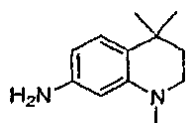
Вказана в заголовку сполука була отримана способом, описаним у публікаціях Hirokawa et al., Chem. Pharm. Bull. 2001, 49(12), 1621 і WO 2006/081388.

Проміжна сполука F. 1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іламін



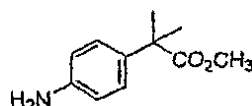
Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом, описаним у публікаціях Hamann, L.G. et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 623 і Higuchi, R.I. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1335.

Проміжна сполука G. 1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іламін



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом одержання проміжної сполуки F.

Проміжна сполука H. Метильовий ефір 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонової кислоти



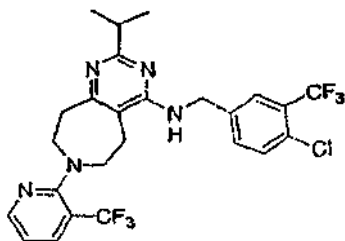
Стадія А. Метильовий ефір 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонової кислоти. До розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонової кислоти (1,0014 г, 4,76 ммоль) у 10% MeOH/бензолі (20 мл) по краплях додавали (триметилсиліл)діазометан (2,0 М розчин у гексанах, 3,5 мл, 7,0 ммоль). Реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення  $N_2$  (<5 хвилини) і потім концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (937,6 мг, 88%).

Стадія В. До розчину метилового ефіру 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропіонової кислоти (932,2 мг, 4,16 ммоль) і формиату амонію (1,58 г, 25,1 ммоль) у MeOH додавали Pd/C (10%, 441,2 мг, 0,414 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до припинення виділення газу, фільтрували через шар діатомової землі і концентрували. Залишок повторно розчиняли в  $H_2O$  і екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували, сушили і концентрували, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку, що використували без подальшого очищення.

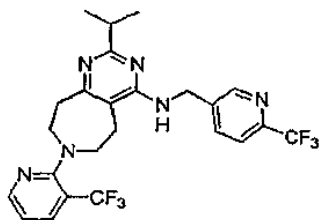
Сполуки за нижченаведеними прикладами 115-126 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 1, при використанні відповідних амідинів на стадії А і амінів на стадії Е.

Приклад 115. N-[[4-хлор-3-(трифторметил)феніл]метил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



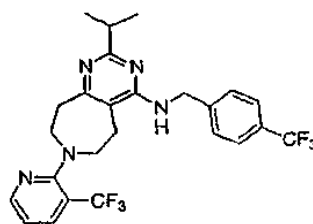
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}ClN_5$ , 543,16; m/z знайдено, 544,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,37-8,35 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,73-7,71 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 5,05-4,99 (м, 1H), 4,72 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,63-3,55 (м, 4H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,82-2,77 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 116. 2-(1-Метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



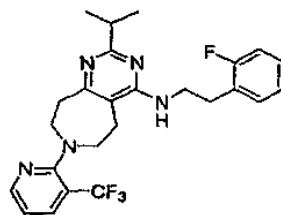
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_6N_6$ , 510,20; m/z знайдено, 511,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,75-8,73 (м, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,11-5,07 (м, 1H), 4,81 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,62-3,55 (м, 4H), 3,18-3,13 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,84-2,79 (м, 2H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 117. 2-(1-Метилетил)-N-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



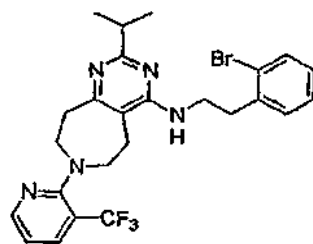
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_5$ , 509,20; m/z знайдено, 510,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,37-8,35 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,47 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,79 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,17-3,13 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,82-2,77 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 118. N-[2-(2-Фторфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}F_4N_5$ , 473,22; m/z знайдено, 474,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 4H), 3,14-3,12 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 3H), 2,69-2,67 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 119. N-[2-(2-Бромфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

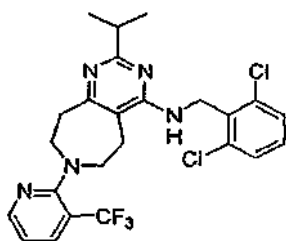


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}Br_3N_5$ , 534,14; m/z знайдено, 536,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,85 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 4,70-4,67 (м, 1H), 3,82-3,77 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 4H), 3,16-3,08 (м, 4H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,71-2,68 (м, 2H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 120. N-[(2,6-Дихлорфеніл)метил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

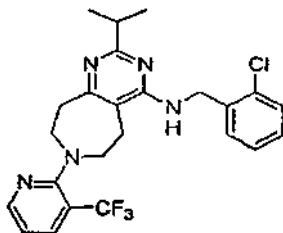


177



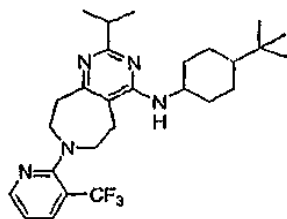
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_5$ , 509,14;  $m/z$  знайдено, 510,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,36-8,34 (м, 1H), 7,84 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 5,05 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 4H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,01-2,94 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 121. Сіль трифтороцтової кислоти N-[[2-(4-хлорфеніл)метил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}Cl_3N_5$ , 475,18;  $m/z$  знайдено, 477,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,10-7,06 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 4H), 3,09-3,06 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 1H), 1,20 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 122. N-[4-(1,1-Диметилетил)циклогексил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

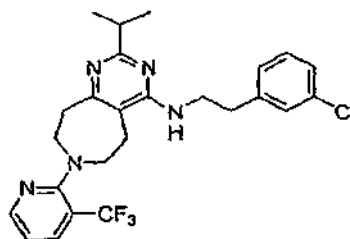


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{38}F_3N_5$ , 489,31;  $m/z$  знайдено, 490,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,64-3,54 (м, 4H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,74-2,69 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,27 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 1,25-0,95 (м, 5H), 0,89 (с, 9H).

Приклад 123. N-[2-(3-Хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

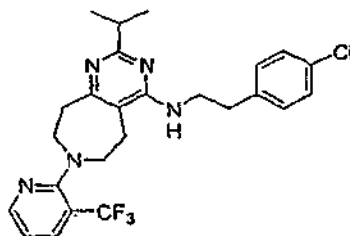
92636

178



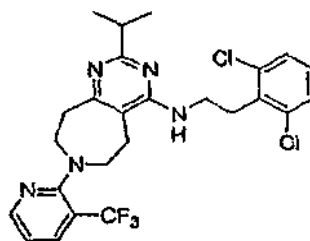
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}Cl_3N_5$ , 489,19;  $m/z$  знайдено, 490,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 3H), 7,11-7,08 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 4H), 3,18-3,11 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 3H), 2,69-2,64 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 124. N-[2-(4-Хлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}Cl_3N_5$ , 489,19;  $m/z$  знайдено, 490,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,86-7,85 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,15-7,13 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 3,73 (дд,  $J=13,2$ , 6,7 Гц, 2H), 3,61-3,54 (м, 4H), 3,16-3,11 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,91 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

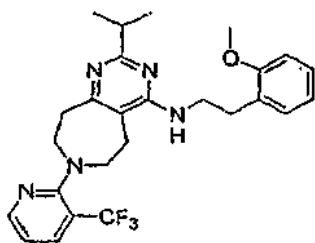
Приклад 125. N-[2-(2,6-Дихлорфеніл)етил]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_5$ , 523,15;  $m/z$  знайдено, 524,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 4,79-4,75 (м, 1H), 3,85 (дд,  $J=6,8$ , 12,8 Гц, 2H), 3,62-3,54 (м, 4H), 3,30 (т,  $J=13,8$ , 6,9 Гц, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 2H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

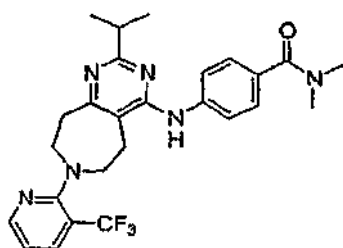
Приклад 126. 2-(1-Метилетил)-N-[2-[2-(метилокси)феніл]етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

179



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}F_3N_5O$ , 485,24;  $m/z$  знайдено, 486,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,37-8,35 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,16-7,14 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 3H), 5,03-4,99 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,97-2,90 (м, 3H), 2,69-2,65 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

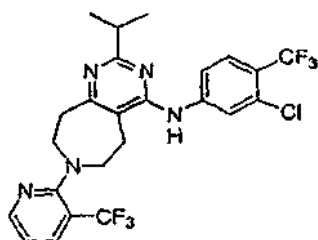
Приклад 127. N,N-диметил-4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензамід



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 1, при використанні ізобутирамідину на стадії А, 4-аміно-N,N-диметилбензаміду на стадії Е і заміні н-бутанолу трет-аміловим спиртом на стадії Е. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{29}F_3N_6O$ , 498,24;  $m/z$  знайдено, 499,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,72-3,60 (м, 4H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,16-3,02 (м, 7H), 3,00-2,97 (м, 2H), 1,34 (д, 6,9 Гц, 6H).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 128-175 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 46, при використанні відповідних амідинів на стадії А і амінів на стадії Е.

Приклад 128. N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



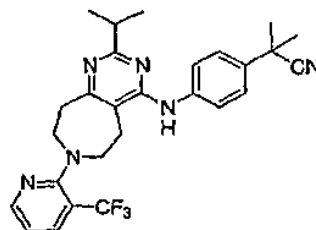
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{22}ClF_3N_5$ , 529,14;  $m/z$  знайдено, 530,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,38 (м, 1H), 8,16 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H),

92636

180

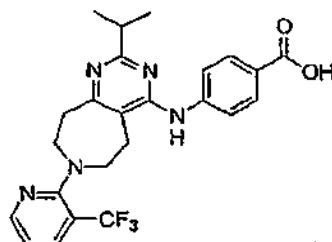
7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, 8,7 Гц, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,66 (с, 1H).

Приклад 129. 2-метил-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан нїтрїл



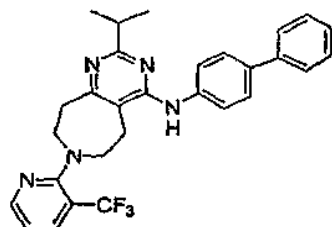
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{29}F_3N_6$ , 494,24;  $m/z$  знайдено, 495,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,38 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,67-3,60 (м, 4H), 3,24-3,21 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 1,74 (с, 6H), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 130. 4-((2-(1-Метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]зепін-4-іл)аміно)бензойна кислота



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_3N_5O_2$ , 471,19;  $m/z$  знайдено, 472,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,07-8,01 (м, 3H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,31 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

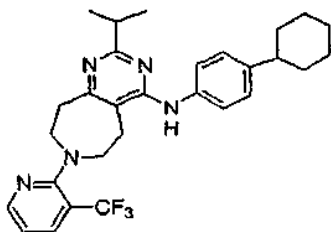
Приклад 131. N-біфеніл-4-іл-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{28}F_3N_5$ , 503,23;  $m/z$  знайдено, 504,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 4H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,99-2,96 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

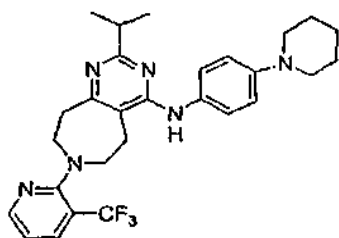
181

Приклад 132. N-(4-Циклогексилфеніл)-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



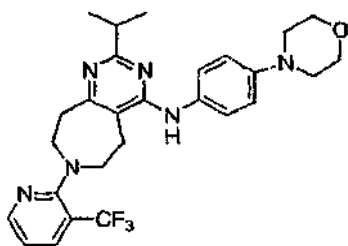
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{34}F_3N_5$ , 509,27;  $m/z$  знайдено, 510,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,22-3,18 (м, 2H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,52-2,44 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 4H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,46-1,36 (м, 4H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 133. 2-(1-Метилетил)-N-(4-піперидин-1-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{33}F_3N_6$ , 510,27;  $m/z$  знайдено, 511,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 6,35 (с, 1H), 3,68-3,57 (м, 4H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 4H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 2H), 1,76-1,71 (м, 4H), 1,60-1,54 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 134. 2-(1-Метилетил)-N-(4-морфолін-4-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



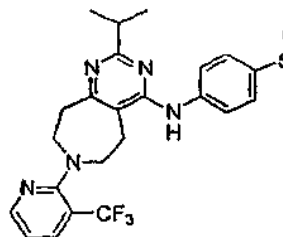
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O$ , 512,25;  $m/z$  знайдено, 513,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,53 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 3,90-3,86 (м, 4H), 3,67-3,59 (м, 4H), 3,21-3,17 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 4H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,93-2,90 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 135. 2-(1-Метилетил)-N-[4-(метилсульфаніл)феніл]-7-[3-

92636

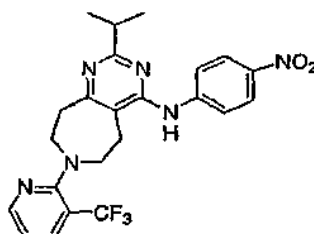
182

(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



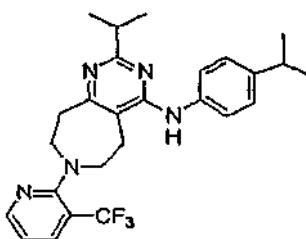
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{26}F_3N_5S$ , 473,19;  $m/z$  знайдено, 474,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,69-3,57 (м, 4H), 3,24-3,18 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,95-2,92 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 136. 2-(1-Метилетил)-N-(4-нітрофеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



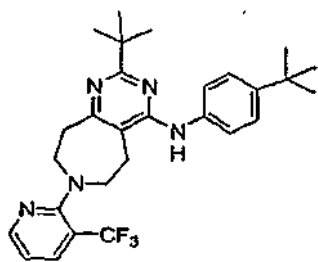
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}F_3N_6O_2$ , 472,18;  $m/z$  знайдено, 473,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 8,26-8,23 (м, 2H), 7,89-7,84 (м, 3H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,61-3,59 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 137. 2-(1-Метилетил)-N-[4-(1-метилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



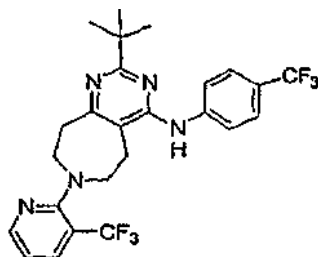
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}F_3N_5$ , 469,25;  $m/z$  знайдено, 470,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,23-7,18 (м, 2H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,69-3,58 (м, 4H), 3,24-3,17 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 3H), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 1,26 (д,  $J=6,8$ , 6H).

Приклад 138. 2-(1,1-Диметилетил)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



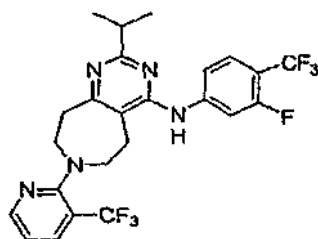
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{34}F_3N_5$ , 497,28;  $m/z$  знайдено, 498,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,71-3,58 (м, 4H), 3,24-3,18 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,33 (с, 9H).

Приклад 139. 2-(1,1-Диметилетил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



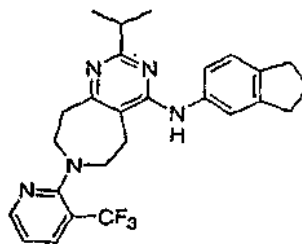
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_5$ , 509,20;  $m/z$  знайдено, 510,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,69-3,64 (м, 2H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Приклад 140. N-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



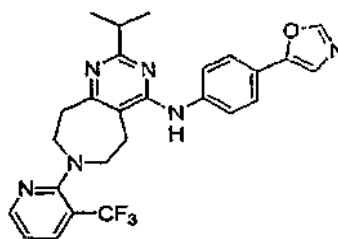
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{22}F_7N_5$ , 513,18;  $m/z$  знайдено, 514,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,38 (м, 1H), 8,05-8,00 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,69-3,57 (м, 4H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 3,01-2,95 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 141. Хлористоводнева сіль N-(2,3-дигідро-1H-інден-5-іл)-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



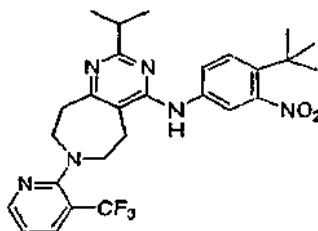
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{28}F_3N_5$ , 467,23;  $m/z$  знайдено, 468,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,19-3,14 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 6H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,26 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 142. 2-(1-Метилетил)-N-[4-(1,3-оксазол-5-іл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_3N_6O$ , 494,20;  $m/z$  знайдено, 495,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,70-3,58 (м, 4H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,10-2,94 (м, 3H), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

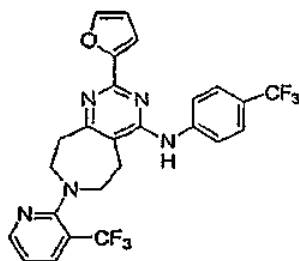
Приклад 143. N-[4-(1,1-Диметилетил)-3-нірофеніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$ , 528,24;  $m/z$  знайдено, 529,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 8,10 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J=8,8$ , 2,4 Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,68-3,56 (м, 4H), 3,26-3,17 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

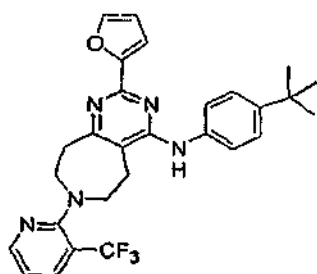
Приклад 144. 2-фуран-2-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

185



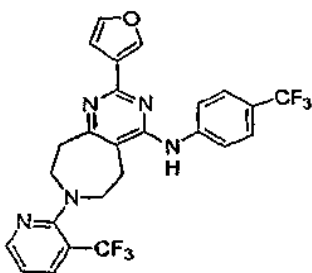
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{19}F_6N_5O$ , 519,15;  $m/z$  знайдено, 520,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,32-8,31 (м, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,53-7,52 (м, 1H), 7,14-7,11 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,49-6,46 (м, 1H), 3,64-3,52 (м, 4H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 2H).

Приклад 145. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-фуран-2-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{28}F_3N_5O$ , 507,22;  $m/z$  знайдено, 508,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,33-8,31 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 3H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,13-7,11 (м, 1H), 6,89-6,85 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,46-6,44 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 4H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H), 1,27 (с, 9H).

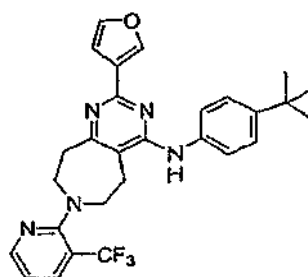
Приклад 146. 2-фуран-3-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{19}F_6N_5O$ , 519,15;  $m/z$  знайдено, 520,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,33-8,31 (м, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,41-7,39 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 3,64-3,52 (м, 4H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 2H).

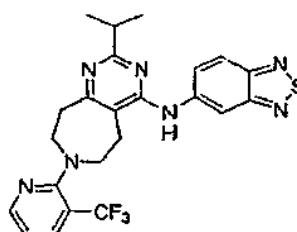
Приклад 147. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-фуран-3-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

92636



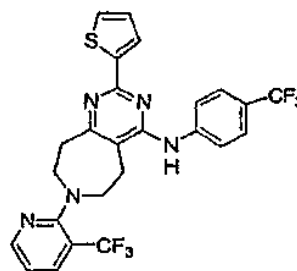
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{28}F_3N_5O$ , 507,22;  $m/z$  знайдено, 508,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,33-8,31 (м, 1H), 8,09-8,07 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,89-6,86 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,64-3,52 (м, 4H), 3,21-3,14 (м, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Приклад 148. Бензо[1,2,5]тіадіазол-5-іл-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридиніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



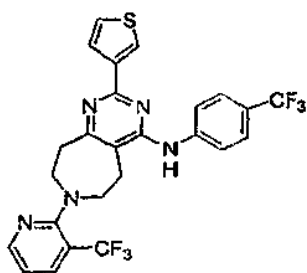
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{22}F_3N_7S$ , 485,16;  $m/z$  знайдено, 486,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,56-8,53 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 7,85 (д,  $J=9,4$  Гц, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,59 (дд,  $J=9,4$ , 2,2 Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,98-2,95 (м, 2H), 1,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 149. 2-(2-Тієніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



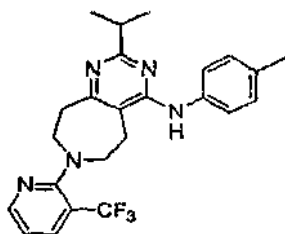
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{19}F_6N_5S$ , 535,13;  $m/z$  знайдено, 536,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,33-8,31 (м, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,81 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,65-3,53 (м, 4H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 2H).

Приклад 150. 2-(3-Тієніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



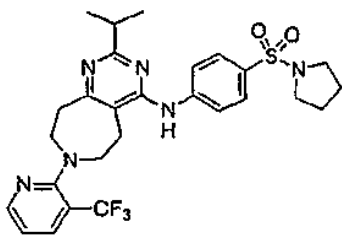
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{19}F_6N_5S$ , 535,13;  $m/z$  знайдено, 536  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,84-7,78 (м, 3H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 3,72-3,60 (м, 4H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H).

Приклад 151. Хлористоводнева сіль 2-(1-метилегіл)-N-(4-метилфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



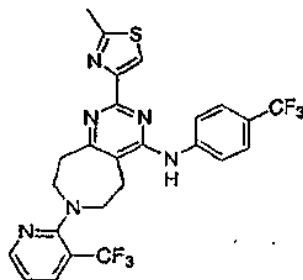
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{26}F_3N_5$ , 441,21;  $m/z$  знайдено, 442,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,24-7,22 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,35-3,30 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,26 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 152. 2-(1-Метилетил)-N-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



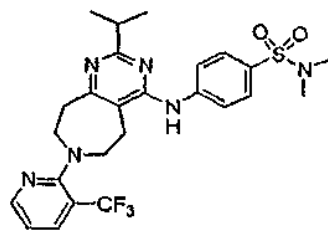
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$ , 560,22;  $m/z$  знайдено, 561,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 3H), 7,82-7,78 (м, 2H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,66-3,57 (м, 4H), 3,29-3,21 (м, 6H), 3,11-2,97 (м, 3H), 1,81-1,74 (м, 4H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 153. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



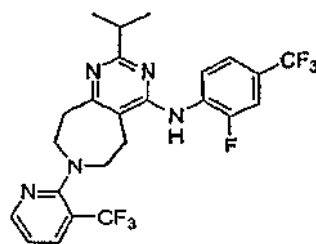
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{20}F_6N_6S$ , 550,14;  $m/z$  знайдено, 551,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,48-8,44 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07-8,02 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 4H), 3,56-3,53 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,84 (с, 3H).

Приклад 154. N,N-диметил-4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензолсульфонамід



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{29}F_3N_6O_2S$ , 534,20;  $m/z$  знайдено, 535,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,40 (м, 1H), 7,92-7,89 (м, 3H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,69-3,60 (м, 4H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,74 (с, 6H), 1,36 (д, 6,9 Гц, 6H).

Приклад 155. N-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



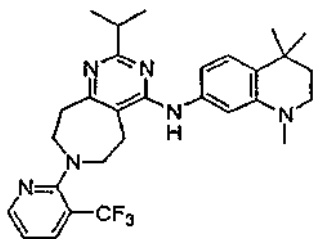
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{22}F_7N_5$ , 513,18;  $m/z$  знайдено, 514,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,93-8,88 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,00-6,97 (м, 2H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 2H), 1,36 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 156. 1-[4-((2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанон

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6$ , 496,26;  $m/z$  знайдено, 497,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 6,68 (дд,  $J=8,0$ , 2,1 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,72-3,56 (м, 4H), 3,27-3,16 (м, 4H), 3,05-2,90 (м, 6H), 2,74 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

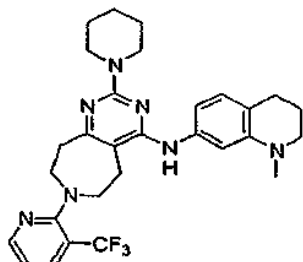
191

Приклад 162. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін



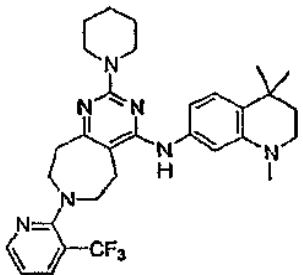
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{35}F_3N_6$ , 524,29;  $m/z$  знайдено, 525,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,78 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,29-3,25 (м, 2H), 3,23-3,20 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,98-2,93 (м, 5H), 1,80-1,77 (м, 2H), 1,35 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 1,30 (с, 6H).

Приклад 163. Хлористоводнева сіль (1-метил-1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-7-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-іл]аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{34}F_3N_7$ , 537,28;  $m/z$  знайдено, 538,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 2H), 6,75-6,72 (м, 1H), 6,66-6,62 (м, 1H), 4,09-3,78 (м, 6H), 3,69-3,61 (м, 4H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,92-2,87 (м, 5H), 2,80-2,75 (м, 2H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,74-1,66 (м, 6H).

Приклад 164. Хлористоводнева сіль [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміну

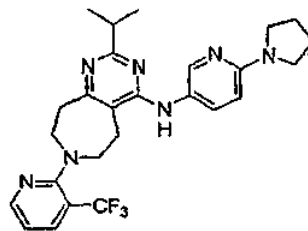


92636

192

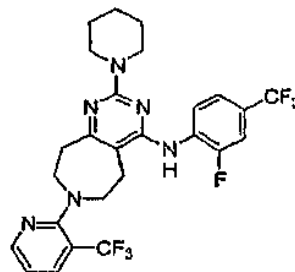
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{31}H_{38}F_3N_7$ , 565,31;  $m/z$  знайдено, 566,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,19 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,78-6,69 (м, 2H), 4,10-3,90 (м, 4H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 4H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 5H), 1,82-1,77 (м, 2H), 1,75-1,67 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Приклад 165. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-іл](6-піролідин-1-ілпіридин-3-іл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}F_3N_7$ , 497,25;  $m/z$  знайдено, 498,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 8,20 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J=9,0$ , 2,7 Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,41 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,50-3,48 (м, 4H), 3,23-3,18 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 3H), 2,07-2,01 (м, 4H), 1,27 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 166. ((2-Фтор-4-трифторметилфеніл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-іл]амін

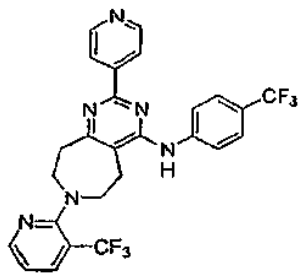


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_7N_6$ , 554,25;  $m/z$  знайдено, 555,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,36 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 1H), 7,48 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,78-3,70 (м, 4H), 3,61-3,52 (м, 4H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 1,72-1,56 (м, 6H).

Приклад 167. Сіль трифтороцтової кислоти 2-піридин-4-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-д]азепін-4-аміну

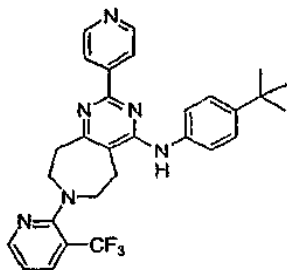


193



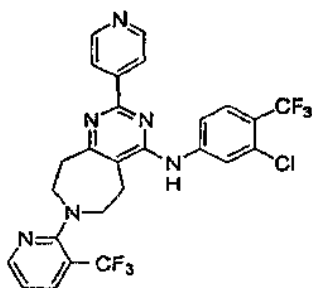
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{20}F_6N_6$ , 530,17;  $m/z$  знайдено, 531,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,90 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 8,81 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 8,45-8,42 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,69 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,12 (дд,  $J=7,7$ , 4,9 Гц, 1H), 3,62-3,56 (м, 4H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H).

Приклад 168. Сіль трифтороцтової кислоти N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-піридин-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{29}F_3N_7$ , 518,24;  $m/z$  знайдено, 519,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,89 (д,  $J=6,6$  Гц, 2H), 8,72 (д,  $J=6,7$  Гц, 2H), 8,44 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,12 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

Приклад 169. N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піридин-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



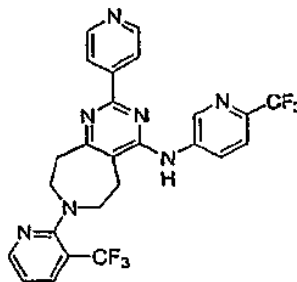
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{19}Cl_6N_6$ , 564,13;  $m/z$  знайдено, 565,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,76 (д,  $J=5,1$  Гц, 2H), 8,40 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J=5,3$  Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,75-3,61 (м, 4H), 3,41-3,32 (м, 2H), 3,13-3,06 (м, 2H).

Приклад 170. Сіль трифтороцтової кислоти 2-піридин-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-

92636

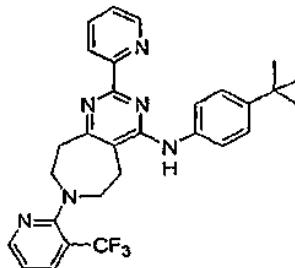
194

(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну



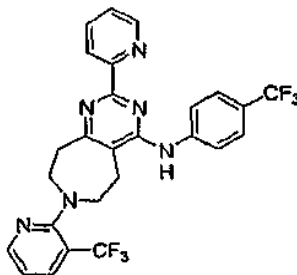
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{19}F_6N_7$ , 531,16;  $m/z$  знайдено, 532,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 9,04 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,90 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 8,73 (д,  $J=6,4$  Гц, 2H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,21 (дд,  $J=8,5$ , 2,3 Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J=7,8$ , 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H).

Приклад 171. Сіль трифтороцтової кислоти N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-піридин-2-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{29}F_3N_6$ , 518,24;  $m/z$  знайдено, 519,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,84-8,82 (м, 1H), 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 8,09-8,00 (м, 2H), 7,72-7,65 (м, 1H), 7,54 (с, 4H), 7,16-7,12 (м, 1H), 3,72-3,63 (м, 4H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

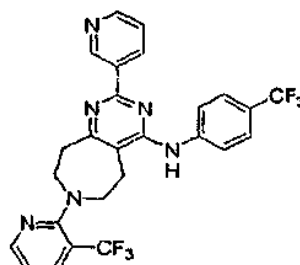
Приклад 172. Сіль трифтороцтової кислоти 2-піридин-2-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{20}F_6N_6$ , 530,17;  $m/z$  знайдено, 531,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,88-8,81 (м, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 8,34-8,31 (м, 1H), 8,16 (дт,  $J=7,8$ , 1,6 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,86 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,80 (д,

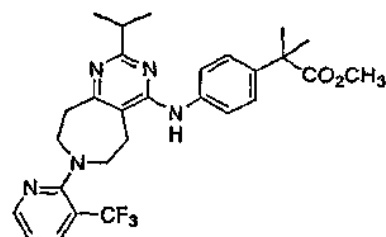
1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,36 (c, 1H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67 (c, 3H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 12H).

Приклад 176. Сіль трифтороцтової кислоти 2-піридин-3-іл-N-[4-(триформетил)феніл]-7-[3-(триформетил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну

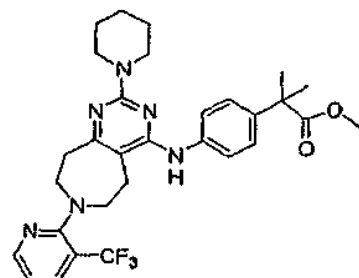


Посудина для мікрохвильового реактора, що містить [2-метилсульфаніл-7-(3-

містять [2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін (приклад 53; 100 мг, 0,20 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,3 мг, 0,008 ммоль), три-(2-фуріл)фосфін (7,4 мг, 0,032 ммоль), тіофен-2-карбоксилат міді(I) (49 мг, 0,260 ммоль) і 3-піридилборонову кислоту (27 мг, 0,22 ммоль), за-паювали й відкачували газ в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш цілком продували N<sub>2</sub> і додавали ТГФ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі, концентрували й очищували препаративною ВЕРХ (умови виконання такі ж, як у прикладі 54), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (40 мг, 40%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>, 530,17; m/z знайдено, 531,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (MeOD): 9,32-9,28 (м, 1H), 8,54-8,36 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,73-7,69 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 4H), 3,42-3,37 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H).



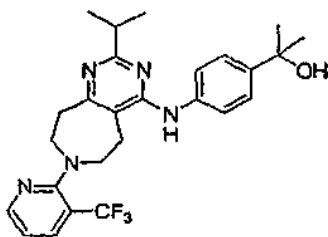
Приклад 177. 2-[4-({2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан-2-ол

CC(C)(O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C4CCNCC4)c5ccc(C(F)(F)F)cn5)cc1

До розчину броміду метилмагнію (170 мл 3,0 М розчину в Et<sub>2</sub>O, 0,51 ммоль) у ТГФ при 0°C додавали розчин 1-[4-((2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанону (приклад 156; 59,8 мг, 0,117 ммоль) у ТГФ. Розчин залишали нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години і перемішували при кімнатній

температурі ще 5 хвилин. Потім реакційну суміш гасили насиченим водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічні шари поєднували, сушили і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (51 мг, 83%). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ , 526,27;  $m/z$  знайдено, 527,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 4H), 3,63-3,53 (м, 4H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 2H), 1,70 (с, 1H), 1,66-1,60 (м, 6H), 1,54 (с, 6H).

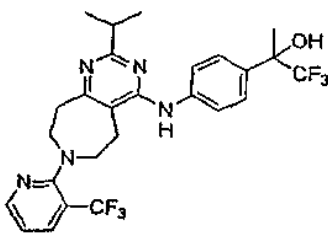
Приклад 178. 2-[4-((2-(1-Метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан-2-ол



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 167, при використанні як вихідної речовини 1-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанону (приклад 96).

MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , 485,24;  $m/z$  знайдено, 486,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,48-7,45 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,69-3,58 (м, 4H), 3,25-3,17 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 179. 1,1,1-трифтор-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан-2-ол

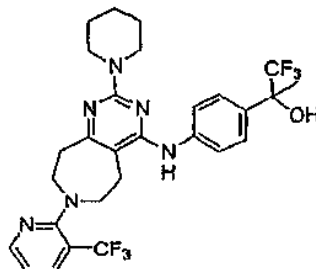


Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 167, при використанні як вихідної речовини 2,2,2-трифтор-1-[4-[2-ізопропіл-7-(3-

трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]етанону (отриманого аналогічно прикладу 1). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ , 539,21;  $m/z$  знайдено, 540,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,41-8,40 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,58 (с,

1H), 3,71-3,60 (м, 4H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 3,01-2,96 (м, 2H), 2,42 (с, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

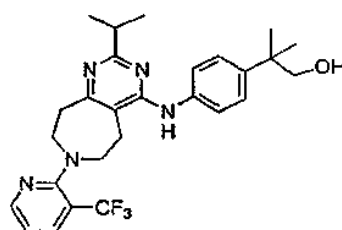
Приклад 180. 1,1,1-трифтор-2-[4-((2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан-2-ол



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 167, при використанні як вихідної речовини 2,2,2-трифтор-1-[4-[2-ізопропіл-7-(3-

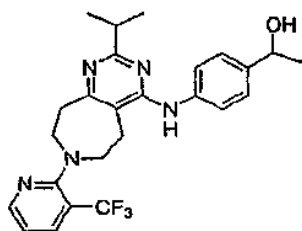
трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл]етанону (отриманого аналогічно прикладу 1). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ , 580,24;  $m/z$  знайдено, 581,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,54-7,51 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,80-3,71 (м, 4H), 3,66-3,56 (м, 4H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,37 (с, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,70-1,59 (м, 6H).

Приклад 181. 2-метил-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан-1-ол



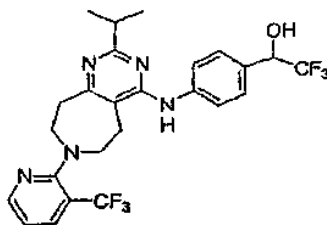
До розчину метил 2-метил-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропаноату (приклад 174, 73 мг, 0,14 ммоль) у ТГФ додавали  $\text{LiAlH}_4$  (14,2 мг, 0,374 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і гасили насиченим водним розчином  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Потім реакційну суміш фільтрували через шар діатомової землі і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (45,4 мг, 66%). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , 499,26;  $m/z$  знайдено, 500,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,70-3,60 (м, 6H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 1,37 (с, 6H), 1,34 (д, 6,9 Гц, 6H).

Приклад 182. 1-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанол



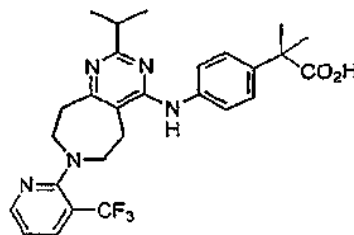
До розчину 1-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанону (приклад 96; 37 мг, 0,079 ммоль) у MeOH додавали  $\text{NaBH}_4$  (4,1 мг, 0,11 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і концентрували. Залишок повторно розчиняли у воді й екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували, сушили і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (32,1 мг, 86%). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , 471,22;  $m/z$  знайдено, 472,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,40-8,38 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,93-4,88 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 4H), 3,24-3,18 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 2H), 1,76 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 1,52 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 183. 2,2,2-трифтор-1-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанол



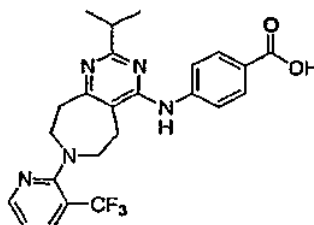
Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 172, при використанні як вихідної речовини 2,2,2-трифтор-1-[4-[[2-ізопропіл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанону (отриманого аналогічно прикладу 1). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ , 525,20;  $m/z$  знайдено, 526,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,32-8,30 (м, 1H), 7,80 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 2H), 6,90-6,86 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,97-4,91 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 1H), 1,26-1,23 (м, 6H).

Приклад 184. 2-метил-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропанова кислота



До розчину метил 2-метил-2-[4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропаноату (приклад 174; 63 мг, 0,12 ммоль) у суміші ТГФ:Н<sub>2</sub>О с співвідношенням 1:2 (3 мл:6 мл) додавали моногідрат гідроксиду літію (8,0 мг, 0,19 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 5 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску й отриманий розчин підкислювали до нейтрального значення рН, додаючи 10% водний розчин HCl. Потім розчин екстрагували EtOAc. Органічні шари поєднували, сушили і концентрували. Неочищений залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (37 мг, 60%). MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ , 513,24;  $m/z$  знайдено, 514,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,45-8,42 (м, 1H), 8,01 (дд,  $J=7,9$ , 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 4H), 3,21-3,16 (м, 2H), 3,13-3,08 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 1,57 (с, 6H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 185. Сіль трифтороцтової кислоти 4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензойної кислоти

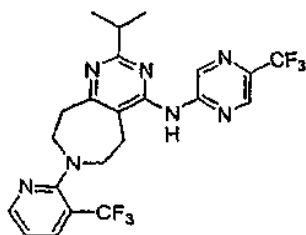


Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 184, при використанні як вихідної речовини метил 4-((2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензоату (приклад 103) і виконанні очищення препаративної ВЕРХ. MS (ESI): маса, обчислена для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ , 471,19;  $m/z$  знайдено, 472,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,07-8,01 (м, 3H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,31 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 186. 2-метил-2-[4-((2-піперидин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропанова кислота

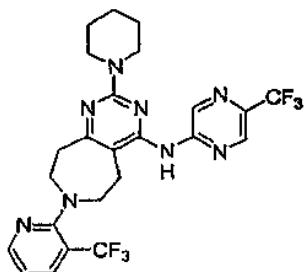
Приклад 191. [2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін

203



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{21}F_6N_7$ , 497,18;  $m/z$  знайдено, 498,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 10,02-10,01 (м, 1H), 8,56-8,55 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 3,67-3,55 (м, 4H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,16-3,04 (м, 3H), 1,36 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

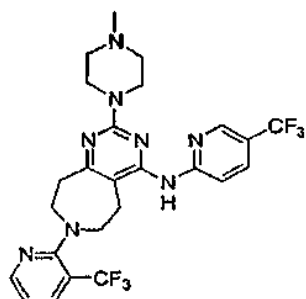
Приклад 192. [2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_6N_8$ , 538,20;  $m/z$  знайдено, 539,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,76-9,73 (м, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 3,81-3,75 (м, 4H), 3,62-3,53 (м, 4H), 3,15-3,09 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 1,75-1,58 (м, 6H).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 193-197 були отримані способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 39, при використанні відповідних карбоксимідамінів на стадії А і амінів на стадії С.

Приклад 193. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

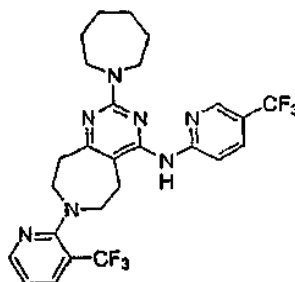


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}F_6N_8$ , 552,22;  $m/z$  знайдено, 553,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,50-8,48 (м, 1H), 8,41-8,38 (м, 2H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 4H), 3,58-3,52 (м, 4H), 3,13-3,08 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,51-2,47 (м, 4H), 2,35 (с, 3H).

92636

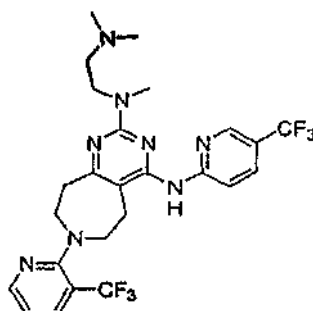
204

Приклад 194. 2-азепан-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



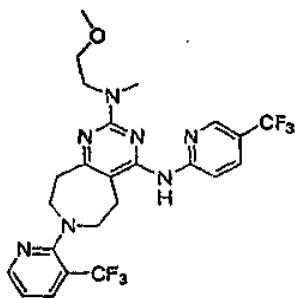
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_6N_7$ , 551,22;  $m/z$  знайдено, 552,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,80 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,49-8,48 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 4H), 3,59-3,52 (м, 4H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 4H), 1,59-1,55 (м, 4H).

Приклад 195.  $N^2$ -[2-(Диметиламіно)етил]- $N^2$ -метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_6N_8$ , 554,23;  $m/z$  знайдено, 555,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,56 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,49-8,48 (м, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 3,79-3,73 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,19 (с, 3H), 3,11-3,09 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,55-2,50 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

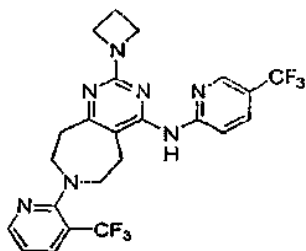
Приклад 196.  $N^2$ -метил- $N^2$ -[2-(метилокси)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N$ -[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



205

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}F_6N_7O$ , 541,20;  $m/z$  знайдено, 542,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,55 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,49-8,48 (м, 1H), 8,40-8,39 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,11-3,09 (м, 2H), 2,93-2,91 (м, 2H).

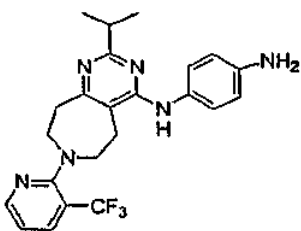
Приклад 197. Сіль трифтороцтової кислоти 2-азетидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_7$ , 509,18;  $m/z$  знайдено, 510,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $MeOD$ ): 8,69 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,41 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,14 (дд,  $J=8,9, 2,3$  Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8, 1,7$  Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 4H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H).

Сполуки за прикладами 198-201, що ідуть далі, були отримані методами відновлення, аналогічними методами, описаним у публікації заявки на патент США 2000/006150343.

Приклад 198. Сіль трифтороцтової кислоти N-(2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)бензол-1,4-діаміну

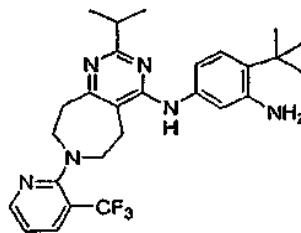


Вказана в заголовку сполука була отримана з 2-(1-метилетил)-N-(4-нітрофеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 136). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{25}F_3N_6$ , 442,21;  $m/z$  знайдено, 443,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,10-7,06 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 4H), 3,27-3,24 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 1H), 1,20 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 199. 4-(1,1-Диметилетил)-N1-{2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}бензол-1,3-діамін

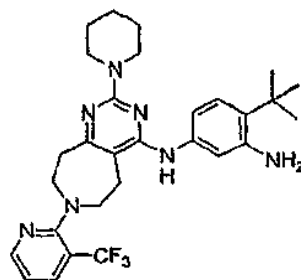
92636

206



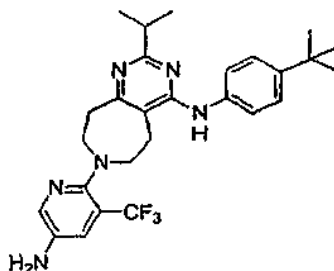
Вказана в заголовку сполука була отримана з N-[4-(1,1-диметилетил)-3-нітрофеніл]-2-(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 143). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{33}F_3N_6$ , 498,27;  $m/z$  знайдено, 499,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,31-8,29 (м, 1H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,87-6,84 (м, 1H), 6,82 (дд,  $J=8,5, 2,3$  Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,82-3,70 (ушир.с, 2H), 3,59-3,51 (м, 4H), 3,16-3,10 (м, 2H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,26 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 200. 4-(1,1-Диметилетил)-N1-{2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл}бензол-1,3-діамін



Вказана в заголовку сполука була отримана з N-[4-(1,1-диметилетил)-3-нітрофеніл]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 159). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{36}F_3N_7$ , 539,30;  $m/z$  знайдено, 540,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,85 (дд,  $J=2,3, 8,5$  Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,83-3,74 (м, 6H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,10-3,05 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

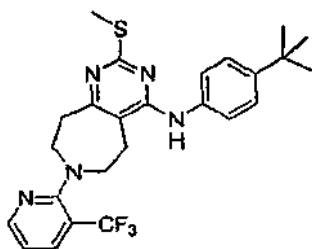
Приклад 201. 7-[5-аміно-3-(трифторметил)піридин-2-іл]N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



Вказана в заголовку сполука була отримана з N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[5-нітро-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 290). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{33}F_3N_6$ , 498,27; m/z знайдено, 499,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,99-7,95 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 4H), 3,19-3,12 (м, 2H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 9H), 1,35-1,30 (м, 6H).

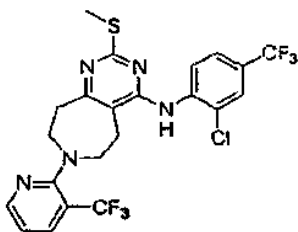
Сполуки за нижченаведеними прикладами 202-206 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 52, при використанні відповідних амідинів на стадії А і амінів на стадії С.

Приклад 202. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



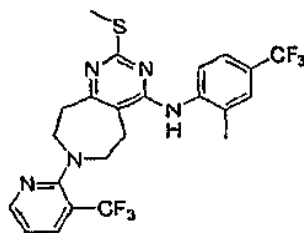
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_3N_5S$ , 487,20; m/z знайдено, 488,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

Приклад 203. N-[2-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



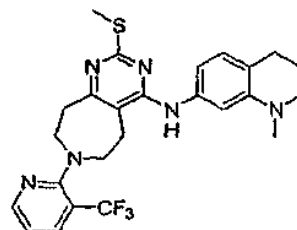
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{18}ClF_3N_5S$ , 533,09; m/z знайдено, 534,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $DMCO$ ): 9,48 (с, 1H), 9,16-9,14 (м, 1H), 8,74-8,71 (м, 1H), 8,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 7,81-7,78 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 4H), 3,78-3,72 (м, 4H), 2,91 (с, 3H).

Приклад 204. 2-(Метилсульфаніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



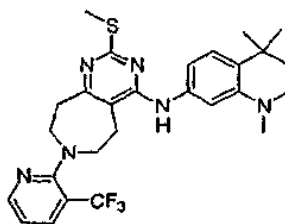
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_5S$ , 513,14; m/z знайдено, 514  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,42 (ушир.с, 1H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Приклад 205. 2-(Метилсульфаніл)-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_3N_6S$ , 500,20; m/z знайдено, 501  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,9, 2,1 Гц, 1H), 6,41 (ушир.с, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,23 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,73 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,03-1,93 (м, 2H).

Приклад 206. 2-(Метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

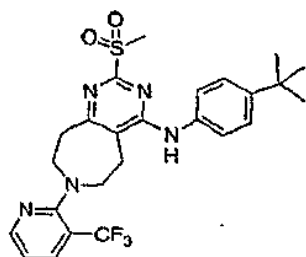


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6S$ , 528,23; m/z знайдено, 529  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,4, 4,7 Гц, 1H), 6,84-6,78 (м, 2H), 6,41 (ушир.с, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 2H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,78-1,72 (м, 2H), 1,28 (с, 6H).

Сполуки за прикладами 207-211 були синтезовані аналогічно прикладу 53 при використанні відповідних амінів на стадії С прикладу 52.

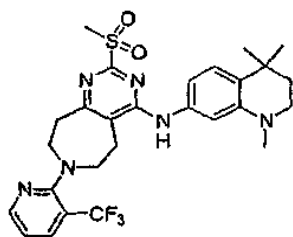


Приклад 207. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-(метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



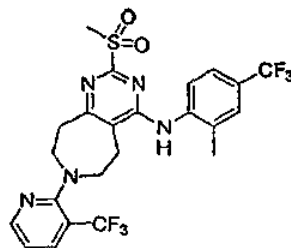
Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні як вихідної речовини N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 202). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_3N_5O_2S$ , 519,19;  $m/z$  знайдено, 520,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,00-6,96 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,07-3,02 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Приклад 208. 2-(Метилсульфоніл)-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрхінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



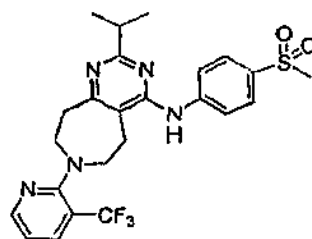
Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні як вихідної речовини 2-(метилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрхінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 206). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$ , 560,22;  $m/z$  знайдено, 561  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,57 (д,  $J=2,2$  Гц, 0,6H), 8,51 (д,  $J=2,0$  Гц, 0,4H), 8,43-8,37 (м, 1H), 8,07-7,94 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 5,75-5,40 (м, 1H), 3,93-3,78 (м, 2H), 3,68-3,47 (м, 7H), 3,44-3,21 (м, 4H), 2,90 (с, 1,5H), 2,87 (с, 1,5H), 2,05-1,90 (м, 2H), 1,39 (с, 3H), 1,37 (с, 1,5H), 1,35 (с, 1,5H).

Приклад 209. 2-(Метилсульфоніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



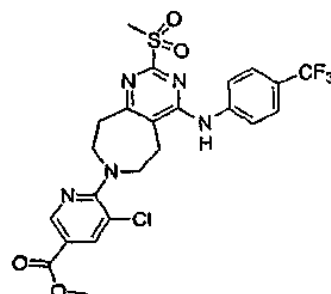
Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні як вихідної речовини 2-(метилсульфаніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 204). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_5O_2S$ , 545,13;  $m/z$  знайдено, 546  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,00 (дд,  $J=7,4$ , 4,7 Гц, 1H), 6,71 (ушир.с, 1H), 3,74-3,67 (м, 2H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

Приклад 210. 2-(1-Метилетил)-N-[4-(метилсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні як вихідної речовини 2-(1-метилетил)-N-[4-(метилсульфаніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 135). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{26}F_3N_5O_2S$ , 505,18;  $m/z$  знайдено, 506,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,92-7,86 (м, 5H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 3,69-3,57 (м, 4H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 4H), 3,02-2,99 (м, 2H), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

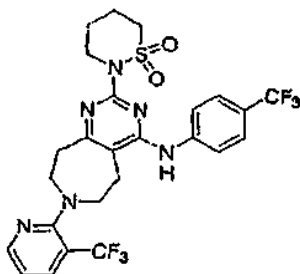
Приклад 211. Метил-5-хлор-6-[2-(метилсульфоніл)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксилат



Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні як вихідної речовини метил 5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксилату (приклад 303). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}Cl_3N_5O_4S$ , 555,10; m/z знайдено, 556,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,50 (д, J=2,00 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,00 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,55 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,64 Гц, 2H), 6,93 (с, 1H), 3,86-3,71 (м, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,26-3,11 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H).

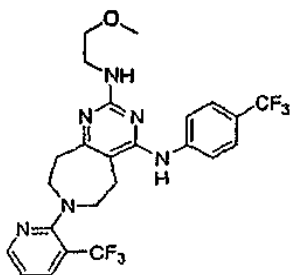
Сполуки за нижченаведеними прикладами 212-277 були отримані способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 55, при використанні відповідних амінів.

Приклад 212. Сіль трифтороцтової кислоти 2-((1,1-діоксидо-1,2-тіазинан-2-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$ , 586,16; m/z знайдено, 587,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,89-9,69 (м, 1H), 8,49-8,34 (м, 1H), 7,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,68-7,54 (м, 4H), 7,05 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,68-3,52 (м, 4H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,28-3,08 (м, 4H), 2,39-2,23 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 2H).

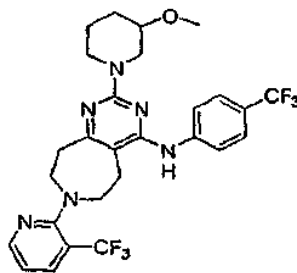
Приклад 213. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>2</sup>-[2-(Метилокси)етил]-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_6N_6O$ , 526,19; m/z знайдено, 527,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,45 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,65-3,59 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 6H), 3,33-3,31 (м, 3H), 3,20-3,15 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H).

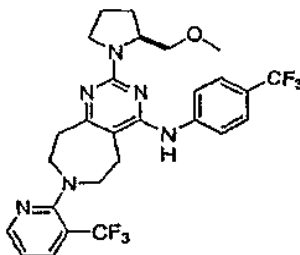
Приклад 214. Сіль трифтороцтової кислоти 2-[3-(Метилокси)піперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-

(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



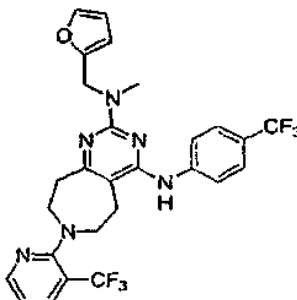
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O$ , 566,22; m/z знайдено, 567,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,43 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 4H), 7,17-7,10 (м, 1H), 3,91-3,67 (м, 3H), 3,65-3,50 (м, 5H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,29-3,26 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 2H), 1,95-1,73 (м, 3H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Приклад 215. Сіль трифтороцтової кислоти 2-((2S)-2-[(Метилокси)метил]піролідин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O$ , 566,22; m/z знайдено, 567,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,66-3,37 (м, 9H), 3,29-3,20 (м, 4H), 3,14-3,07 (м, 2H), 2,23-1,90 (м, 4H).

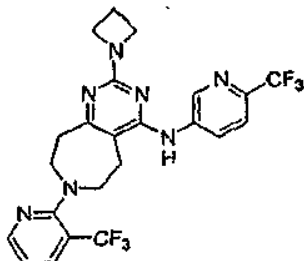
Приклад 216. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>2</sup>-(Фуран-2-ілметил)-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{24}F_6N_6O$ , 562,19; m/z знайдено, 563,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 2H),

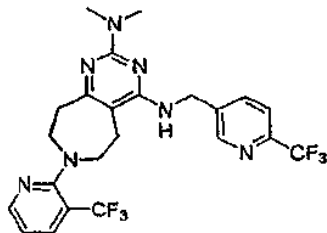
7,50-7,46 (м, 1H), 7,14 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,37 (дд, J=3,2, 1,9 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,14-3,09 (м, 2H).

Приклад 217. 2-азетидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



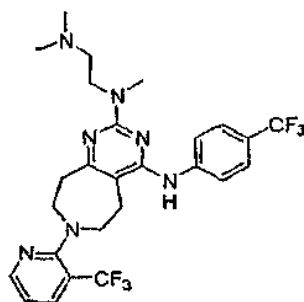
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_7$ , 509,18; m/z знайдено, 510,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (DMCO): 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,45 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 1H), 3,97 (т, J=7,4 Гц, 4H), 3,45-3,38 (м, 4H), 3,00-2,96 (м, 4H), 2,27-2,22 (м, 2H).

Приклад 218. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2,N^2$ -диметил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]метил]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



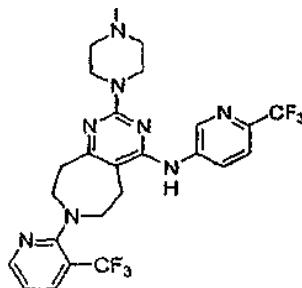
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}F_6N_7$ , 511,19; m/z знайдено, 512,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,69 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=7,5, 4,7 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 2H), 3,13 (с, 6H), 2,96-2,93 (м, 2H).

Приклад 219. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2$ -[2-(диметиламіно)етил]- $N^2$ -метил- $N^4$ -[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



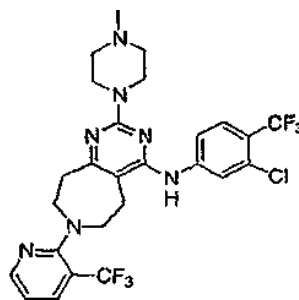
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{29}F_6N_7$ , 553,24; m/z знайдено, 554,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,48-8,45 (м, 1H), 8,04 (дд, J=7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 3,93 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12-3,08 (м, 2H), 2,57 (с, 6H).

Приклад 220. 2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}F_6N_8$ , 552,22; m/z знайдено, 553,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 8,14 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,82-3,75 (м, 4H), 3,63-3,53 (м, 4H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,95-2,87 (м, 2H), 2,50-2,43 (м, 4H), 2,34 (с, 3H).

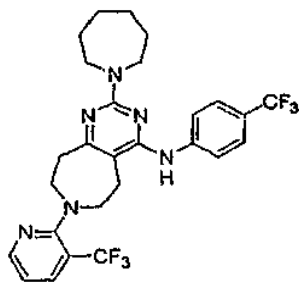
Приклад 221.  $N$ -[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}ClF_6N_7$ , 585,18; m/z знайдено, 586,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 6,95 (дд, J=7,5, 4,9 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,84-3,77 (м, 4H), 3,62-3,52 (м, 4H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,90-2,83 (м, 2H), 2,51-2,46 (м, 4H), 2,35 (с, 3H).

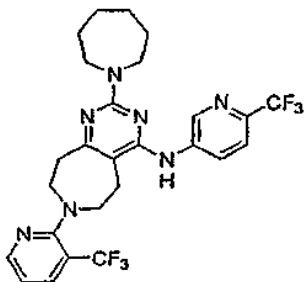
Приклад 222. 2-азепан-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

215



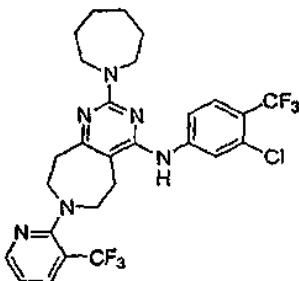
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,23;  $m/z$  знайдено, 551,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,72 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,93 (дд,  $J=7,5$ , 4,9 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,78-3,67 (м, 4H), 3,63-3,53 (м, 4H), 3,12-3,01 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 4H), 1,65-1,47 (м, 4H).

Приклад 223. 2-азепан-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_6N_7$ , 551,22;  $m/z$  знайдено, 552,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,78 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,40-8,34 (м, 2H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,62 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,76-3,68 (м, 4H), 3,63-3,52 (м, 4H), 3,13-3,05 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,60-1,49 [(м, 4H) збіг з піком води].

Приклад 224. 2-азепан-1-іл-N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



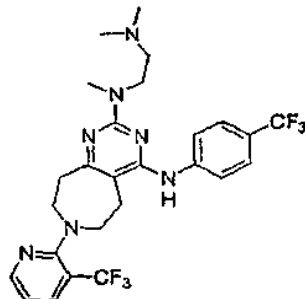
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}Cl_6N_6$ , 584,19;  $m/z$  знайдено, 585,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,36 (м, 1H), 8,25 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,80-3,68 (м, 4H), 3,62-3,52 (м, 4H), 3,12-3,03 (м,

92636

216

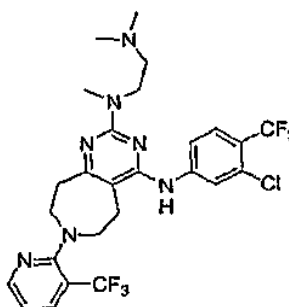
2H), 2,89-2,83 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 4H), 1,61-1,50 [(м, 4H) збіг з піком води].

Приклад 225.  $N^2$ -[2-(диметиламіно)етил]- $N^2$ -метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_6N_8$ , 554,23;  $m/z$  знайдено, 555,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,77 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 8,36-8,32 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,78-3,67 (м, 2H), 3,63-3,52 (м, 4H), 3,15 (с, 3H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,54-2,46 (м, 2H), 2,28 (с, 6H).

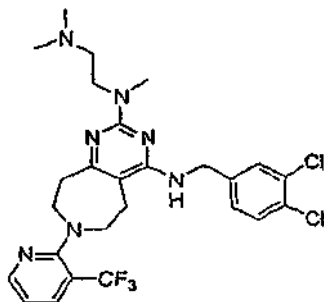
Приклад 226.  $N^4$ -[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]- $N^2$ -[2-(диметиламіно)етил]- $N^2$ -метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{28}Cl_6N_7$ , 587,20;  $m/z$  знайдено, 588,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,94 (дд,  $J=7,4$ , 4,9 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,61-3,49 (м, 4H), 3,17 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,89-2,82 (м, 2H), 2,54-2,48 (м, 2H), 2,28 (с, 6H).

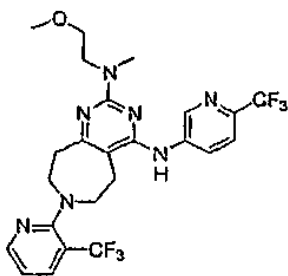
Приклад 227. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -[(3,4-дихлорфеніл)метил]- $N^2$ -[2-(диметиламіно)етил]- $N^2$ -метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

217



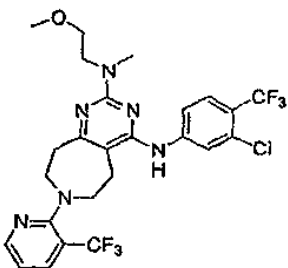
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}Cl_2F_3N_7$ , 567,19;  $m/z$  знайдено, 568,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,42 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,01 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,22 (дд,  $J=8,3$ , 2,1 Гц, 1H), 7,14-7,08 (м, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,01-2,96 (м, 2H), 2,78 (с, 6H).

Приклад 228. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2$ -метил- $N^2$ -[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}F_6N_7O$ , 541,20;  $m/z$  знайдено, 542,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,26 (дд,  $J=8,5$ , 2,2 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,86 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 3,79 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 3,65-3,53 (м, 6H), 3,32 (с, 3H), 3,32-3,29 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,15-3,11 (м, 2H).

Приклад 229. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]- $N^2$ -метил- $N^2$ -[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



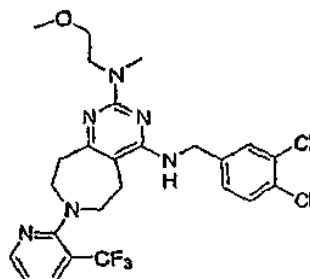
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}ClF_3N_6O$ , 574,17;  $m/z$  знайдено, 575,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,3 Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,9$ , 1,7 Гц, 1H), 7,80-7,76 (м, 1H), 7,64 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 3,86-

92636

218

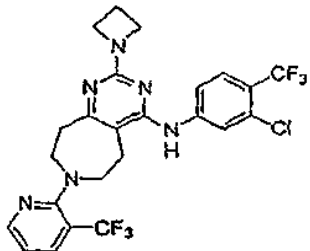
3,79 (м, 2H), 3,65-3,58 (м, 4H), 3,56-3,51 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,33-3,30 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 2H).

Приклад 230. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^4$ -[(3,4-дихлорфеніл)метил]- $N^2$ -метил- $N^2$ -[2-(метилоксі)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



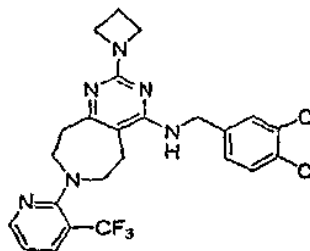
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{27}Cl_2F_3N_6O$ , 554,16;  $m/z$  знайдено, 554,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,42-8,39 (м, 1H), 8,00 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,21 (дд,  $J=8,3$ , 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,70 (т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,24-3,19 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,98-2,93 (м, 2H).

Приклад 231. Сіль трифтороцтової кислоти 2-азетидин-1-іл-N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



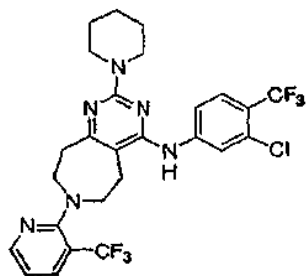
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{21}ClF_3N_6$ , 542,14;  $m/z$  знайдено, 543,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 4,30 (т,  $J=7,7$  Гц, 4H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 2H).

Приклад 232. Сіль трифтороцтової кислоти 2-азетидин-1-іл-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



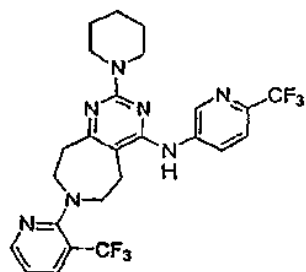
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}Cl_2F_3N_6$ , 522,13;  $m/z$  знайдено, 523,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,43-8,35 (м, 1H), 7,98 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 4,62-4,55 (м, 2H), 4,23-4,13 (м, 4H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 3,16-3,09 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,49-2,37 (м, 2H).

Приклад 233. Сіль трифтороцтової кислоти N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



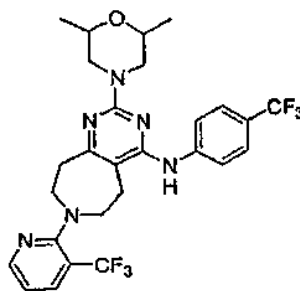
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}Cl_2F_6N_6$ , 570,17;  $m/z$  знайдено, 571,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,06-7,98 (м, 2H), 7,79 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=8,6$ , 1,3 Гц, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 4H), 3,63-3,56 (м, 2H), 3,56-3,51 (м, 2H), 3,32-3,25 (м, 2H), 3,12-3,07 (м, 2H), 1,81-1,66 (м, 6H).

Приклад 234. Сіль трифтороцтової кислоти 2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



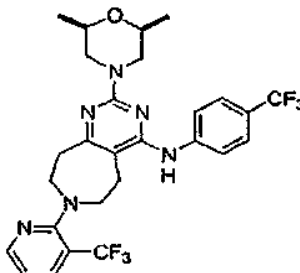
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_7$ , 537,21;  $m/z$  знайдено, 538,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,94 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,46 (дд,  $J=4,7$ , 1,3 Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J=8,3$ , 2,2 Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,9$ , 1,7 Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 4H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 6H).

Приклад 235. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(2,6-диметилморфолін-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



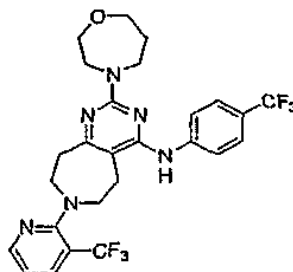
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O$ , 566,22;  $m/z$  знайдено, 566,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 4H), 7,18-7,12 (м, 1H), 4,19 (д,  $J=13,1$  Гц, 2H), 3,69-3,58 (м, 4H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,80-2,69 (м, 2H), 1,19 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

Приклад 236. Сіль трифтороцтової кислоти 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O$ , 566,22;  $m/z$  знайдено, 567,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 4H), 7,17-7,12 (м, 1H), 4,20 (д,  $J=13,0$  Гц, 2H), 3,71-3,58 (м, 4H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,80-2,68 (м, 2H), 1,19 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

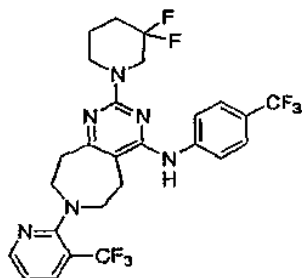
Приклад 237. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(1,4-оксазепан-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O$ , 552,20;  $m/z$  знайдено, 553,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,94-3,85 (м, 4H), 3,84-3,78 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,63-3,54 (м,

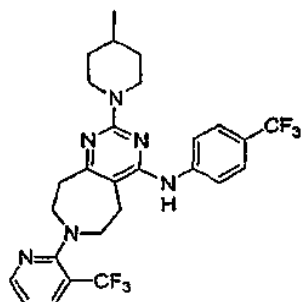
4H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,91-2,85 (м, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H).

Приклад 238. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(3,3-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



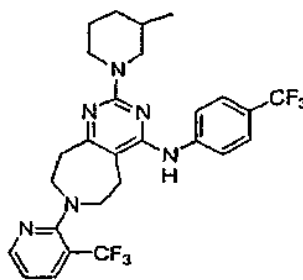
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{24}F_8N_6$ , 572,19;  $m/z$  знайдено, 573,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,46-8,43 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 4H), 7,16-7,11 (м, 1H), 4,02 (т,  $J=11,4$  Гц, 2H), 3,79-3,74 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 2H), 3,13-3,08 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,91-1,80 (м, 2H).

Приклад 239. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(4-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



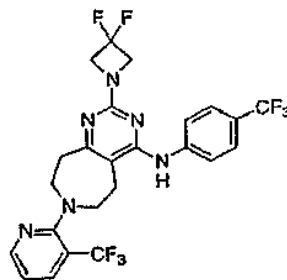
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,2;  $m/z$  знайдено, 551,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,47-8,43 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 4H), 7,18-7,10 (м, 1H), 4,34 (д,  $J=13,5$  Гц, 2H), 3,66-3,57 (м, 2H), 3,57-3,51 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,15-3,02 (м, 4H), 1,85-1,67 (м, 3H), 1,29-1,09 (м, 2H), 0,99 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Приклад 240. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(3-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



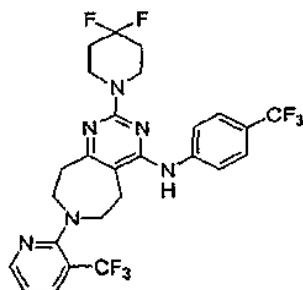
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,2;  $m/z$  знайдено, 551,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,47-8,43 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 4H), 7,19-7,10 (м, 1H), 4,32-4,15 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 2H), 3,57-3,51 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 3H), 2,82-2,66 (м, 1H), 1,93-1,73 (м, 2H), 1,73-1,45 (м, 2H), 1,34-1,17 (м, 1H), 0,94 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

Приклад 241. 2-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



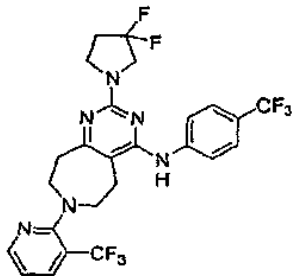
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{20}F_8N_6$ , 544,16;  $m/z$  знайдено, 545,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,8$ , 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 1H), 4,64-4,59 (м, 4H), 3,65-3,59 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,16-3,10 (м, 2H).

Приклад 242. 2-(4,4-дифторпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



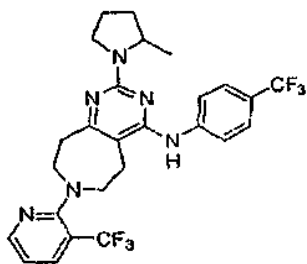
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{24}F_8N_6$ , 572,19;  $m/z$  знайдено, 573,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,39 (дд,  $J=4,7$ , 1,6 Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 4H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,95-3,88 (м, 4H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 2H), 2,91-2,86 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 4H).

Приклад 243. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(3,3-дифторпіролідин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



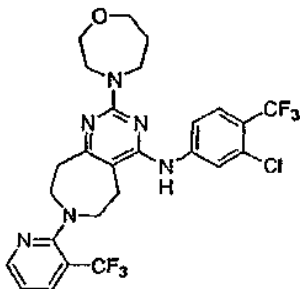
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{22}F_8N_6$ , 558,18;  $m/z$  знайдено, 559,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,4$ , 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,81 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=8,661$  Гц, 2H), 7,16-7,11 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,84 (т,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 2H), 2,62-2,50 (м, 2H).

Приклад 244. 2-(2-метилпіролідин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



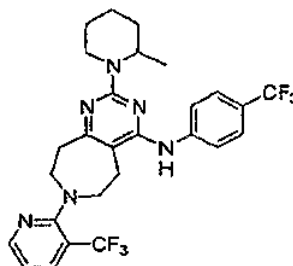
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6$ , 536,21;  $m/z$  знайдено, 537,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,7$ , 1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,77 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 3,68-3,49 (м, 6H), 3,13-3,05 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,26 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Приклад 245. Сіль трифтороцтової кислоти N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-(1,4-оксазепан-4-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



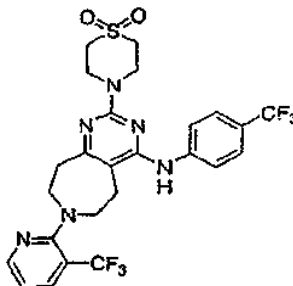
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}ClF_6N_6O$ , 586,17;  $m/z$  знайдено, 587,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,79 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 6H), 3,80-3,76 (м, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,13-3,09 (м, 2H).

Приклад 246. Хлористоводнева сіль 2-(2-метилпіперидин-1-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,23;  $m/z$  знайдено, 551,6  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 4H), 7,17-7,11 (м, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,12-3,07 (м, 2H), 1,85-1,62 (м, 5H), 1,58-1,46 (м, 1H), 1,27 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

Приклад 247. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-аміну

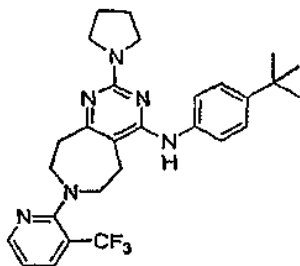


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}F_6N_6O_2S$ , 586,16;  $m/z$  знайдено, 587,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $(CD_3)_2CO$ ): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,64-7,62 (м, 2H), 7,13-7,08 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 4H), 3,56-3,48 (м, 4H), 3,14-3,04 (м, 6H), 2,07-2,04 (м, 2H).

Приклад 248. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-піролідин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін

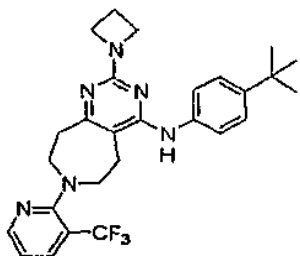


225



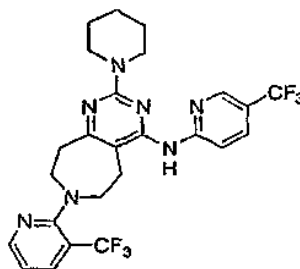
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{33}F_3N_6$ , 510,27;  $m/z$  знайдено, 511,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,36 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,61-3,56 (м, 8H), 3,09-3,06 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 1,99-1,92 (м, 4H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 249. 2-азетидин-1-іл-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6$ , 496,26;  $m/z$  знайдено, 497,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38-8,37 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,7$ , 1,9 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,15-4,10 (м, 4H), 3,62-3,54 (м, 4H), 3,10-3,05 (м, 2H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,35-2,28 (м, 2H), 1,31 (с, 9H).

Приклад 250. 2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

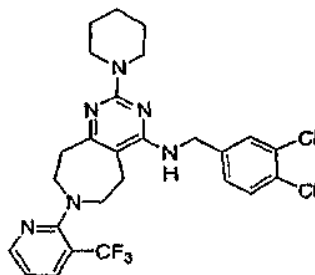


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_7$ , 537,21;  $m/z$  знайдено, 538,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,49-8,47 (м, 1H), 8,43 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,40-8,39 (м, 1H), 7,89-7,85 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 4H), 3,58-3,52 (м, 4H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 6H).

Приклад 251. N-[(3,4-Дихлорфеніл)метил]-2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

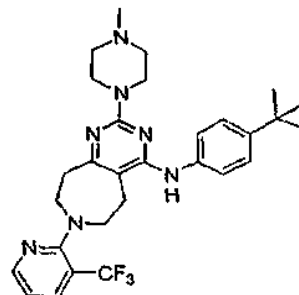
92636

226



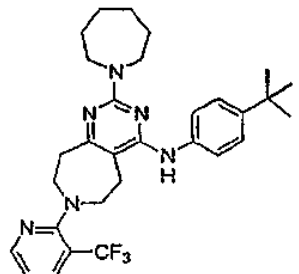
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}Cl_2F_3N_6$ , 551,16;  $m/z$  знайдено, 551,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,36-8,35 (м, 1H), 7,84 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,43 (м, 1H), 7,37 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,18-7,16 (м, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,59 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,69-3,65 (м, 4H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,03-2,99 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 2H), 1,64-1,59 (м, 2H), 1,56-1,50 (м, 4H).

Приклад 252. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



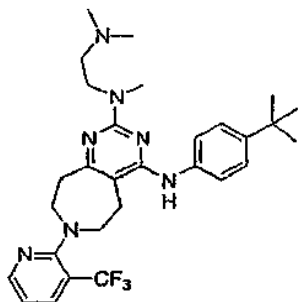
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{36}F_3N_7$ , 539,30;  $m/z$  знайдено, 540,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,84-3,76 (м, 4H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,51-2,42 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,33 (с, 9H).

Приклад 253. 2-азепан-1-іл-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



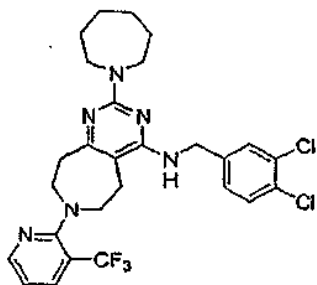
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{37}F_3N_6$ , 538,30;  $m/z$  знайдено, 539,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,76-3,70 (м, 4H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 1,83-1,74 (м, 4H), 1,58-1,52 (м, 4H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 254. N<sup>2</sup>-[2-(Диметиламіно)етил]-N<sup>4</sup>-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-N<sup>2</sup>-метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



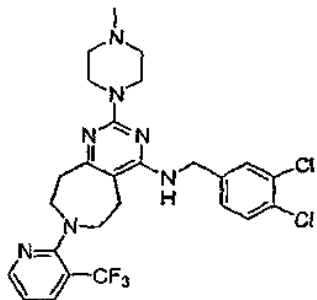
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>, 541,31; m/z знайдено, 542,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,38-8,37 (м, 1H), 7,86-7,85 (м, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,63-3,55 (м, 4H), 3,15 (с, 3H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 2,52-2,46 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,31 (с, 9H).

Приклад 255. 2-азепан-1-іл-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-гіримідо[4,5-d]азепін-4-амін



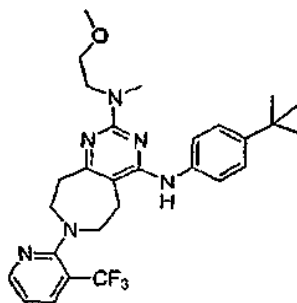
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 564,18; m/z знайдено, 565,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,37-8,35 (м, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,59 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,69-3,52 (м, 8H), 3,03-3,00 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H), 1,52-1,47 (м, 4H).

Приклад 256. N-[(3,4-Дихлорфеніл)метил]-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



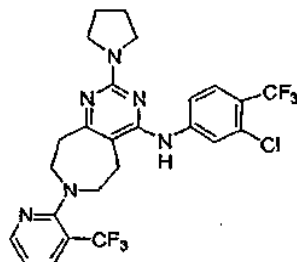
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>, 565,17; m/z знайдено, 566,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,37-8,35 (м, 1H), 7,86-7,84 (м, 1H), 7,44-7,43 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,60 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,77-3,69 (м, 4H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,04-3,00 (м, 2H), 2,73-2,69 (м, 2H), 2,43-2,39 (м, 4H), 2,32 (с, 3H).

Приклад 257. N<sup>4</sup>-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-N<sup>2</sup>-метил-N<sup>2</sup>-[2-(метилокси)етил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



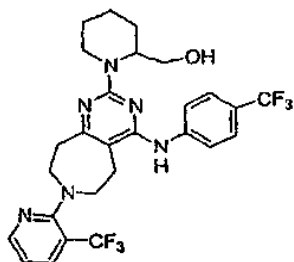
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O, 528,28; m/z знайдено, 529,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,38-8,37 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,77 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,62-3,56 (м, 6H), 3,34 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

Приклад 258. N-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-2-піролідин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



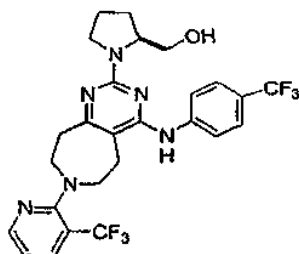
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, 556,16; m/z знайдено, 557,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,39-8,38 (м, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,65-3,53 (м, 8H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 4H).

Приклад 259. [1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піперидин-2-іл]метанол



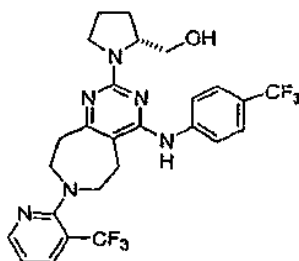
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{26}F_6N_6O$ , 566,22;  $m/z$  знайдено, 567,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,05-4,00 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 4H), 3,15-3,04 (м, 3H), 2,89-2,84 (м, 2H), 1,78-1,57 (м, 5H).

Приклад 260. Хлористоводнева сіль [(2S)-1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідін-2-іл]метанолу



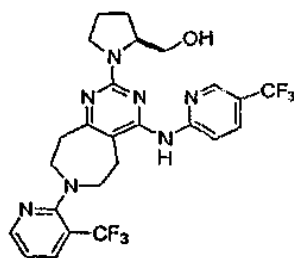
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O$ , 552,21;  $m/z$  знайдено, 553,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,48-8,45 (м, 1H), 8,06-8,01 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 1H), 4,26-4,14 (м, 1H), 3,87-3,49 (м, 8H), 3,30-3,19 (м, 2H), 3,15-3,08 (м, 2H), 2,23-1,85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

Приклад 261. Хлористоводнева сіль [(2R)-1-(4-{[4-(трифторметил)феніл]аміно}-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідін-2-іл]метанолу



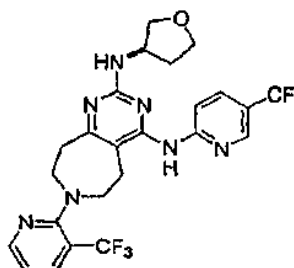
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O$ , 552,21;  $m/z$  знайдено, 553,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,44 (м, 1H), 8,04-8,01 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,71-7,69 (м, 2H), 7,16-7,12 (м, 1H), 4,24-4,16 (м, 1H), 3,84-3,52 (м, 8H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,22-1,85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

Приклад 262. Хлористоводнева сіль [(2S)-1-(7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]аміно}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)піролідін-2-іл]метанолу



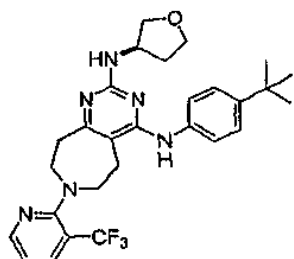
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_3N_7O$ , 553,20;  $m/z$  знайдено, 554,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,66-8,62 (м, 1H), 8,50-8,40 (м, 2H), 8,07-8,01 (м, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), 5,15-5,03 (м, 1H), 3,91-3,56 (м, 10H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,16-1,99 (м, 4H).

Приклад 263.  $N^2$ -[(3R)-Тетрагідрофуран-3-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_7O$ , 539,19;  $m/z$  знайдено, 540,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,56-8,54 (м, 1H), 8,46-8,43 (м, 2H), 8,04-7,99 (м, 2H), 7,14-7,10 (м, 1H), 4,55-4,49 (м, 1H), 4,01-3,95 (м, 2H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,51-3,44 (м, 4H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,01-1,92 (м, 1H).

Приклад 264.  $N^4$ -[4-(1,1-Диметилетил)феніл]- $N^2$ -[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

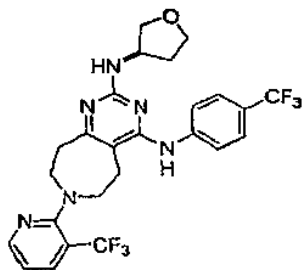


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{33}F_3N_6O$ , 526,27;  $m/z$  знайдено, 527,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,33-8,32 (м, 1H), 7,90 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,52 (дд,  $J=9,0$ , 3,9 Гц, 1H), 3,37-3,34 (м, 4H), 2,92-2,84 (м, 4H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,81-1,74 (м, 1H), 1,22 (с, 9H).

Приклад 265. Сіль трифтороцтової кислоти  $N^2$ -(тетрагідрофуран-3-іл)- $N^4$ -(4-(трифторметил)феніл)-

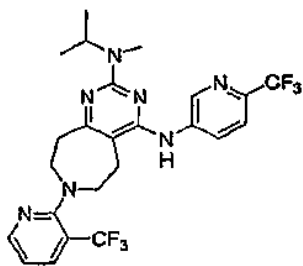
231

7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



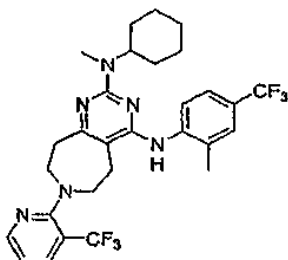
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}F_6N_6O$ , 538,19;  $m/z$  знайдено, 539,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,49-8,46 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,73 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,19-7,15 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 2H), 3,71 (дд,  $J=9,5$ , 3,2 Гц, 1H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,57-3,55 (м, 2H), 3,23-3,18 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,31-2,22 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 1H).

Приклад 266.  $N^2$ -метил- $N^2$ -(1-метилетил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{25}F_6N_7$ , 525,21;  $m/z$  знайдено, 526,2  $[M+H]^+$ .

Приклад 267.  $N^2$ -циклогексил- $N^2$ -метил- $N^4$ -[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

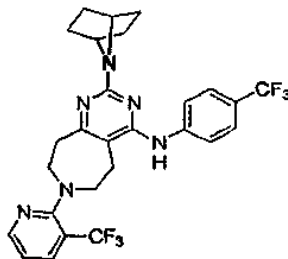


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{32}F_6N_6$ , 578,26;  $m/z$  знайдено, 579,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 268. 2-(7-Азабіцикло[2.2.1]гепт-7-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

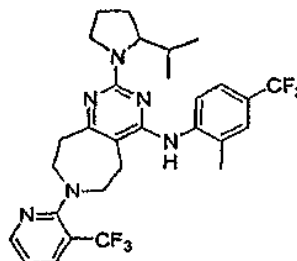
92636

232



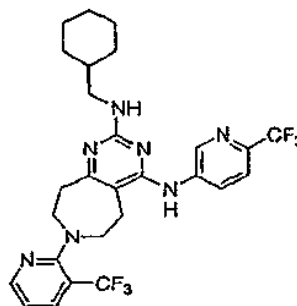
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{26}F_6N_6$ , 548,521;  $m/z$  знайдено, 549,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,71 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,62-3,56 (м, 4H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 1,84-1,80 (м, 4H), 1,51-1,46 (м, 4H).

Приклад 269. 2-[2-(1-Метилетил)піролідин-1-іл]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{32}F_6N_6$ , 578,26;  $m/z$  знайдено, 579,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 2H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 4H), 3,54-3,48 (м, 1H), 3,11-3,08 (м, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,42-2,37 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 3H), 0,86 (д,  $J=9,0$  Гц, 3H), 0,77 (д,  $J=9,0$  Гц, 3H).

Приклад 270.  $N^2$ -(Циклогексилметил)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін

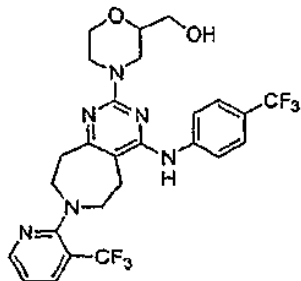


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{29}F_6N_7$ , 565,24;  $m/z$  знайдено, 566,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,75 (с, 1H), 8,40-8,38 (м, 2H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,60-3,55 (м, 4H), 3,22 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 1,80-1,72 (м,

233

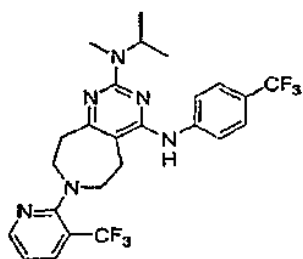
3H), 1,68-1,64 (м, 1H), 1,63-1,51 (м, 3H), 1,27-1,22 (м, 3H), 1,02-0,94 (м, 2H).

Приклад 271. [4-(4-([4-(трифторметил)феніл)аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)морфолін-2-іл]метанол



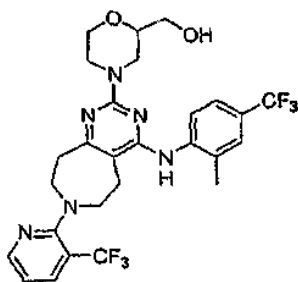
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O_2$ , 568,20; m/z знайдено, 569,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,38 (м, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,62 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,56 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,48-4,38 (м, 2H), 4,04-4,01 (м, 1H), 3,76-3,72 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 3H), 3,61-3,52 (м, 4H), 3,10-3,06 (м, 3H), 2,89-2,86 (м, 3H), 2,03-1,95 (м, 1H).

Приклад 272.  $N^2$ -метил- $N^2$ -(1-метилетил)- $N^4$ -[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{26}F_6N_6$ , 524,21; m/z знайдено, 525,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,88-7,85 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,95-6,92 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,05-5,00 (м, 1H), 3,61-3,56 (м, 4H), 3,11-3,07 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,90-2,84 (м, 2H), 1,18 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

Приклад 273. [4-(4-([2-метил-4-(трифторметил)феніл)аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)морфолін-2-іл]метанол

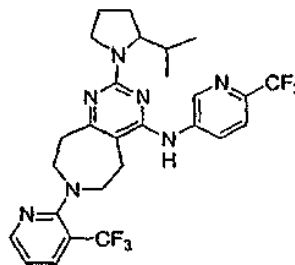


92636

234

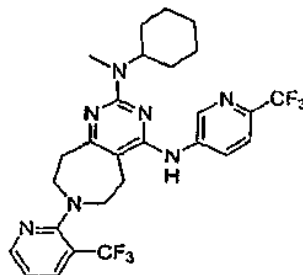
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O_2$ , 582,22; m/z знайдено, 583,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,45 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,96-6,93 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,43-4,34 (м, 2H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 7H), 3,11-3,08 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,99 (ушир.с, 1H).

Приклад 274. 2-[2-(1-Метилетил)піролідін-1-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{29}F_6N_7$ , 565,24; m/z знайдено, 566,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,86 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,41-8,40 (м, 1H), 8,14-8,11 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,66 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,47 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,39 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,71-3,56 (м, 7H), 3,13-3,05 (м, 3H), 2,95-2,85 (м, 3H), 2,07 (2,04 (м, 1H).

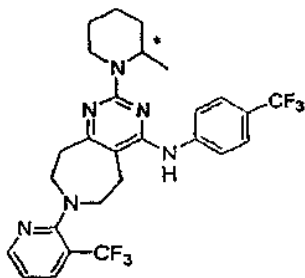
Приклад 275.  $N^2$ -циклогексил- $N^2$ -метил-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]- $N^4$ -[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діамін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{29}F_6N_7$ , 565,24; m/z знайдено, 566,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,70 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 8,39-8,38 (м, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,61 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 3,61-3,55 (м, 4H), 3,11-3,08 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,91-2,88 (м, 2H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 3H), 1,52-1,12 (м, 5H).

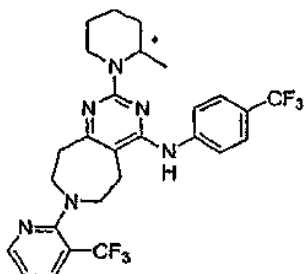
Приклад 276. 2-(2S або 2R)-2-метилпіперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

235



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,23;  $m/z$  знайдено, 551,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,53-8,35 (м, 1H), 8,08-7,97 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,18-7,07 (м, 1H), 3,59-2,87 (м, 12H), 2,02-1,52 (м, 4H), 1,20 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).  $[\alpha]^{20}_D=+58,2$  ( $c=0,005$ , MeOH).

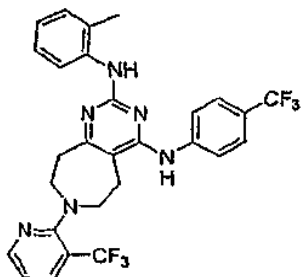
Приклад 277. 2-[(2R або 2S)-2-метилпіперидин-1-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6$ , 550,23;  $m/z$  знайдено, 551,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,54-8,33 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,9$ , 1,8 Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 3,60-3,37 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 4H), 1,80-1,68 (м, 4H), 1,66-1,60 (м, 4H), 1,20 (д,  $J=6,89$  Гц, 3H).  $[\alpha]^{20}_D=-53,8$  ( $c=0,005$ , MeOH).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 278-280 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 54, при використанні відповідних амінів.

Приклад 278. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>2</sup>-(2-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



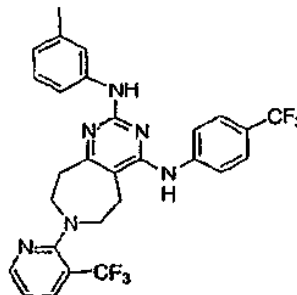
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{24}F_6N_6$ , 558,19;  $m/z$  знайдено, 559,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,41 (д,

92636

236

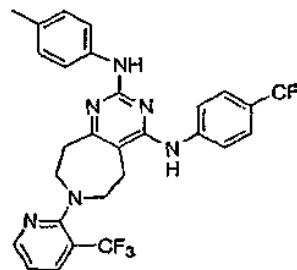
$J=8,6$  Гц, 2H), 7,33-7,28 (м, 3H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,14 (дд,  $J=7,7$ , 4,8 Гц, 1H), 3,66-3,62 (м, 2H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

Приклад 279. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>2</sup>-(3-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{24}F_6N_6$ , 558,20;  $m/z$  знайдено, 559,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,02 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,01-6,96 (м, 1H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,59-3,55 (м, 2H), 3,35 (с, 1H), 3,26-3,23 (м, 2H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,20 (с, 3H).

Приклад 280. Сіль трифтороцтової кислоти N<sup>2</sup>-(4-метилфеніл)-N<sup>4</sup>-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2,4-діаміну

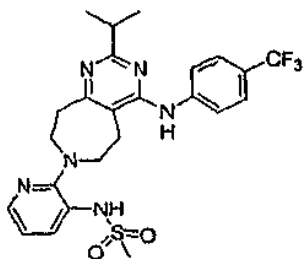


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{24}F_6N_6$ , 558,20;  $m/z$  знайдено, 559,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,46 (дд,  $J=4,7$ , 1,3 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,21 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,10 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 2H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).

Сполуки за нижченаведеними прикладами 281-295 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 26, при використанні відповідних 2-хлорпіридинів на стадії C і анілінів на стадії E.

Приклад 281. N-{2-[2-(1-Метилетил)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7H-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метансульфонамід

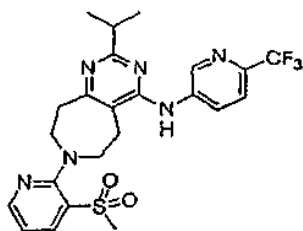
237



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у публікації Richardson, T.I. et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 744, при використанні як вихідної речовини

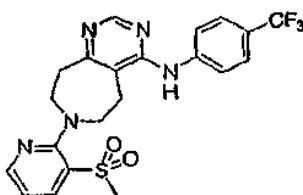
[7-(2-амінофеніл)-2-ізопропіл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну (приклад 84). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{27}F_3N_5O_2S$ , 520,20;  $m/z$  знайдено, 521,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,11 (дд,  $J=4,8$ , 1,6 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 3H), 7,61-7,58 (м, 2H), 7,09 (дд,  $J=8,1$ , 4,8 Гц, 1H), 6,81-6,51 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 4H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,15-3,13 (м, 3H), 3,11-3,03 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 282. 2-(1-Метилетил)-7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 26, при використанні 2-хлор-3-метансульфонілпіридину (J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{25}F_3N_6O_2S$ , 506,17;  $m/z$  знайдено, 507,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,78 (дд,  $J=4,8$ , 1,9 Гц, 1H), 8,48 (дд,  $J=7,9$ , 1,9 Гц, 1H), 8,09-8,07 (м, 1H), 7,53 (дд,  $J=7,9$ , 4,8 Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,90 (дд,  $J=8,5$ , 2,7 Гц, 1H), 5,96-5,78 (м, 1H), 4,25-4,00 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 2H), 2,91-2,81 (м, 1H), 1,18 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 283. 7-[3-(Метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



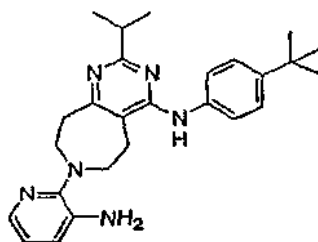
Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у

92636

238

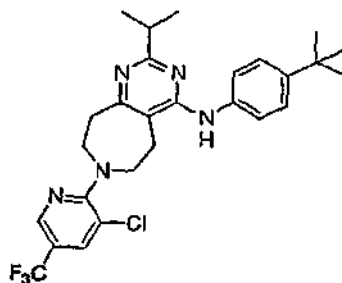
прикладі 26, при використанні 2-хлор-3-метансульфонілпіридину (J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{20}F_3N_5O_2S$ , 463,13;  $m/z$  знайдено, 464  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,66-8,60 (м, 1H), 8,55 (дд,  $J=4,8$ , 1,9 Гц, 1H), 8,38 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,65 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,59-3,54 (м, 2H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 2H), 2,99 (с, 3H).

Приклад 284. 7-(3-амінопіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



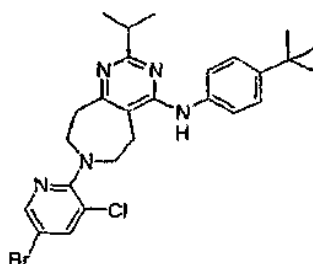
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{34}N_6$ , 430,28;  $m/z$  знайдено, 431,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 7,78 (дд,  $J=4,8$ , 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 6,51-6,47 (м, 1H), 3,87-3,75 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 4H), 3,23-3,15 (м, 2H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 2H), 1,37-1,30 (м, 1H).

Приклад 285. 7-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



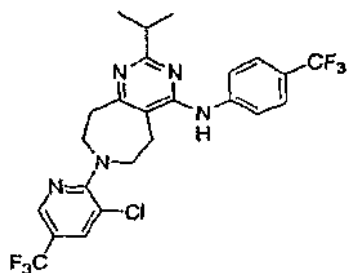
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}Cl_3N_5$ , 517,22;  $m/z$  знайдено, 518,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,26 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,99-3,78 (м, 4H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 3H), 1,43-1,26 (м, 6H).

Приклад 286. 7-(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



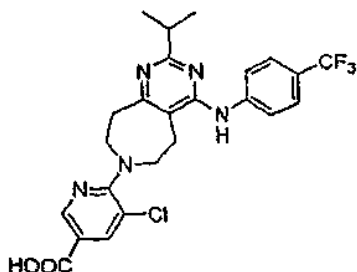
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{31}BrCl_5$ , 527,15;  $m/z$  знайдено, 530,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,21-8,08 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,79-3,58 (м, 4H), 3,26-3,15 (м, 2H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 2H), 1,37-1,30 (м, 6H).

Приклад 287. 7-[3-хлор-5-(трифторметил)піридин-2-іл]-2-(1-метилетил)-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



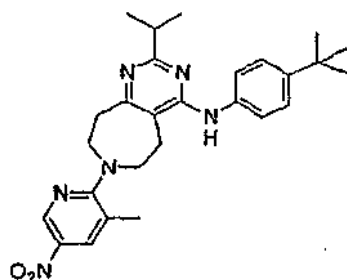
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{22}Cl_6N_5$ , 529,15;  $m/z$  знайдено, 530,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,28 (м, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 3,99-3,81 (м, 4H), 3,33-3,18 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 3H), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 288. Сіль трифтороцтової кислоти 5-хлор-6-[2-(1-метилетил)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7H-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл] піридин-3-карбонової кислоти



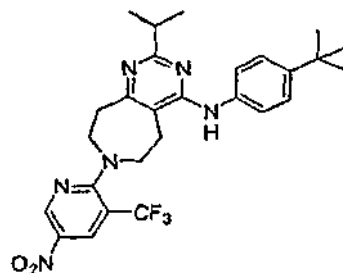
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}Cl_3N_5O_2$ , 505,15;  $m/z$  знайдено, 506,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,75-8,57 (м, 1H), 8,18-8,10 (м, 1H), 7,87-7,78 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 2H), 4,08-3,82 (м, 4H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 289. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



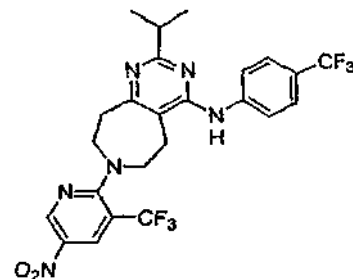
MS (ESI): маса, обчислена для  $O_{27}H_{34}N_6O_2$ , 474,27;  $m/z$  знайдено, 475,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,97-8,85 (м, 1H), 8,16-8,02 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,99-3,88 (м, 2H), 3,86-3,81 (м, 2H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,34-1,33 (м, 9H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 290. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-[5-нітро-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$ , 528,25;  $m/z$  знайдено, 529,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,12-9,01 (м, 1H), 8,63-8,57 (м, 1H), 7,67-7,50 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,22-4,14 (м, 2H), 4,00-3,95 (м, 2H), 3,32-3,22 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 1H), 1,34-1,32 (м, 9H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 291. 2-(1-Метилетил)-7-[5-нітро-3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

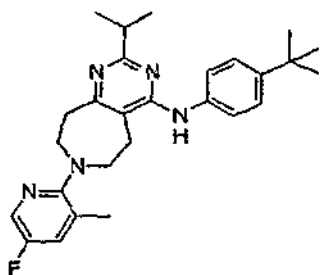


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{22}F_6N_6O_2$ , 540,17;  $m/z$  знайдено, 541,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 9,14-9,04 (м, 1H), 8,64-8,56 (м, 1H), 7,86-7,74 (м, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,23-4,15 (м, 2H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,35-3,24 (м, 2H), 3,12-3,06 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 1H), 1,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 292. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-7-(5-фтор-3-метилпіридин-2-іл)-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

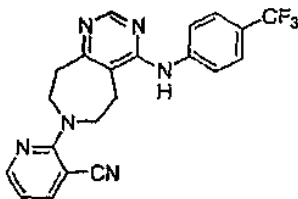


241



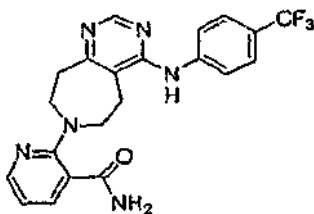
Вказана в заголовку сполука була отримана з N-[4-(1,1-диметилетил)феніл]-2-(1-метилетил)-7-(3-метил-5-нітропіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну (приклад 289) способами, аналогічними способом, описаним у публікації заявки на патент США 2000/006150343 і Marsais, F. et al., J. Heterocycl. Chem. 1988, 25(1), 81. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{34}FN_5$ , 447,28;  $m/z$  знайдено, 448,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,03-7,92 (м, 1H), 7,66-7,55 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,54-6,43 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,21-3,14 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,60-1,53 (м, 9H), 1,37-1,31 (м, 6H).

Приклад 293. 2-(4-[[4-(Трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-карбонітрил



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{17}F_3N_6$ , 410,15;  $m/z$  знайдено, 411,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,60 (с, 1H), 8,34 (дд,  $J=4,7$ , 1,9 Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=7,6$ , 1,9 Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,64 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,78-6,66 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 2H), 4,11-4,07 (м, 2H), 3,47-3,30 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 2H).

Приклад 294. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл)піридин-3-карбоксаміду

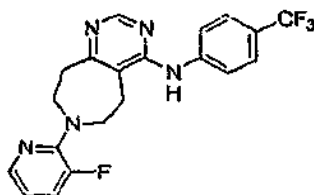


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{19}F_3N_6O$ , 428,16;  $m/z$  знайдено, 429,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,62 (с, 1H), 8,22 (дд,  $J=5,0$ , 1,9 Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J=7,5$ , 1,9 Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,73 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,89 (дд,  $J=7,5$ , 5,0 Гц, 1H), 3,94-3,80 (м, 4H), 3,51-3,38 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H).

92636

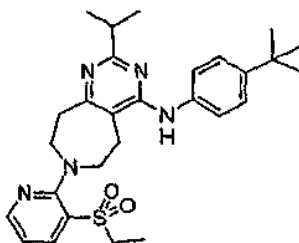
242

Приклад 295. 7-(3-фторпіридин-2-іл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



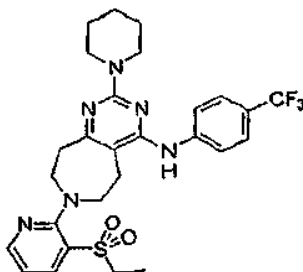
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{20}H_{17}F_4N_5$ , 403,14;  $m/z$  знайдено, 404,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,62 (с, 1H), 8,11-7,79 (м, 2H), 7,77-7,62 (м, 4H), 7,34-7,22 (м, 1H), 6,86-6,60 (м, 1H), 4,15-3,90 (м, 4H), 3,26-2,96 (м, 4H).

Приклад 296. N-[4-(1,1-Диметилетил)феніл]-7-[3-(етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-(1-метилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 26, при використанні 2-хлор-3-етансульфонілпіридину (отриманого способами, аналогічними способом, описаним у публікації J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) на стадії С. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{37}N_5O_2S$ , 507,27;  $m/z$  знайдено, 508,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,44 (дд,  $J=4,7$ , 1,9 Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,61-7,47 (м, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,14 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,53-3,43 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,22 (кв.,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,15-3,08 (м, 2H), 3,01-2,92 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 2H), 1,29-1,22 (м, 15H).

Приклад 297. 7-[3-(Етилсульфоніл)піридин-2-іл]-2-піперидин-1-іл-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

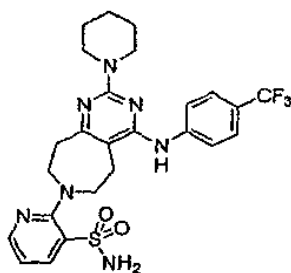


Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способом, описаним у прикладі 26, при використанні 2-хлор-3-етансульфонілпіридину (отриманого способами, аналогічними способом, описаним у публікації J. Org. Chem. 1979, 44(17), 3080-3082) на стадії С.

MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2S$ , 560,22;  $m/z$  знайдено, 561,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,44 (дд,  $J=4,7$ , 1,9 Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,13 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,76-3,58 (м, 4H), 3,49-3,42 (м, 2H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,28 (кв.,  $J=7,4$  Гц, 2H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 2H), 1,65-1,49 (м, 4H), 1,02 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

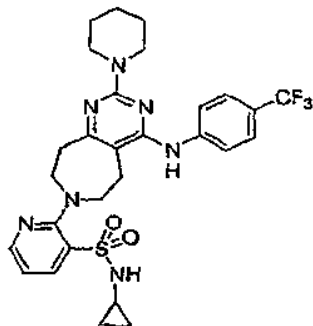
Сполуки за нижченаведеними прикладами 298-302 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 26, при використанні відповідних 2-хлорпіридинів (див. публікацію Cordi, A.A. et al., // Farmaco, 2002, 57, 787) на стадії С і анілінів на стадії Е.

Приклад 298. 2-(2-піперидин-1-іл-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{28}F_3N_7O_2S$ , 547,20;  $m/z$  знайдено, 548,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,45 (дд,  $J=4,8$ , 1,9 Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,15 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,72-3,61 (м, 4H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 4H).

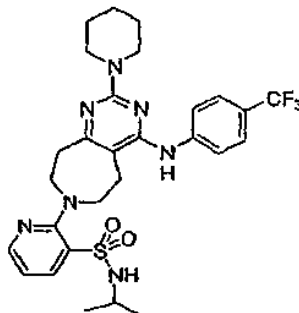
Приклад 299. N-циклопропіл-2-(2-піперидин-1-іл-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{32}F_3N_7O_2S$ , 587,23;  $m/z$  знайдено, 588,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,44 (дд,  $J=4,8$ , 1,9 Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,13 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,68-5,41 (м, 1H), 3,72-3,64 (м, 3H), 3,46-3,39 (м, 2H), 3,36-3,32 (м, 2H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 1,68-1,50 (м, 4H), 0,41-0,16 (м, 4H).

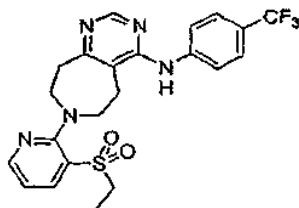
Приклад 300. N-(1-Метилетил)-2-(2-піперидин-1-іл-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-

тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід



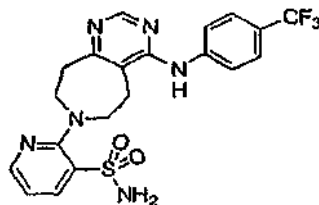
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{34}F_3N_7O_2S$ , 589,24;  $m/z$  знайдено, 590,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41 (дд,  $J=4,8$ , 1,9 Гц, 1H), 8,21 (дд,  $J=7,7$ , 1,9 Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,10 (дд,  $J=7,7$ , 4,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,72-3,63 (м, 4H), 3,45-3,38 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 1H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 2H), 1,67-1,48 (м, 4H), 0,70 (д,  $J=6,5$  Гц, 6H).

Приклад 301. 7-[3-(Етилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{22}F_3N_5O_2S$ , 477,14;  $m/z$  знайдено, 478,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,63 (с, 1H), 8,55 (дд,  $J=4,7$ , 1,9 Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,72 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,65 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,58-3,54 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 2H), 3,17-3,06 (м, 4H), 1,04 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

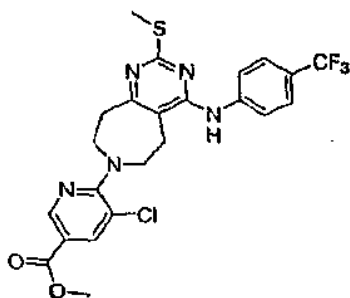
Приклад 302. 2-(4-[[4-(Трифторметил)феніл]амін]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл)піридин-3-сульфонамід



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{20}H_{19}F_3N_6O_2S$ , 464,12;  $m/z$  знайдено, 465,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $MeOD$ ): 8,45-8,34 (м, 2H), 8,23 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,15 (дд,  $J=7,8$ , 4,8 Гц, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 3,23-3,17 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 2H).

Приклад 303. Метил 5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-

7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксилат



Стадія А. трет-Бутиловий ефір 4-гідрокси-2-метилсульфаніл-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]азепін-7-карбоної кислоти. До розчину 1-трет-бутилового ефіру і 4-етилового ефіру 5-оксоазепан-1,4-дикарбоної кислоти (10,5 г, 0,04 моль) у EtOH (168 мл) додавали NaOEt (8,1 г, 0,12 моль) і тіосечовину (4,2 г, 0,06 моль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Суміш охолоджували, по краплях додавали MeI (3,0 мл, 0,05 моль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш концентрували, залишок розчиняли у воді і підкислювали до pH=7, додаючи HOAc (з утворенням осаду). Тверду речовину фільтрували, одержуючи при цьому зазначене в заголовку сполука (8,4 г, 73%), що використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія В. трет-Бутиловий ефір 2-метилсульфаніл-4-трифторметансульфонілокси-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]азепін-7-карбоної кислоти. До розчину трет-бутилового ефіру 4-гідрокси-2-метилсульфаніл-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]азепін-7-карбоної кислоти (1,2 г, 3,86 ммоль) у ТГФ (129 мл) додавали KOtBu (518 мг, 4,63 ммоль) при кімнатній температурі. Через 20 хвилин додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонілід) (1,9 г, 5,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ще 24 годин при кімнатній температурі і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (1,4 г, 82%).

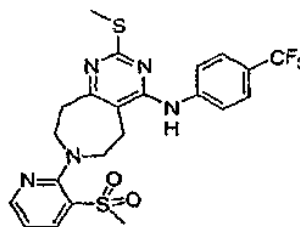
Стадія С. (2-метилсульфаніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)амін. Розчин, що містить трет-бутиловий ефір метилсульфаніл-4-трифторметансульфонілокси-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-*d*]азепін-7-карбоної кислоти (950 мг, 2,15 ммоль), 4-трифторметиланілін (0,6 мл, 4,74 ммоль) і ДМСО (8 мл), нагрівали при 100°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушили і концентрували. Залишок очищували (FCC; MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (422 мг, 55%).

Стадія D. Розчин (2-метилсульфаніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл)(4-трифторметилфеніл)аміну (187 мг, 0,53 ммоль), метилового ефіру 5,6-дихлорнікотинової кислоти (129 мг, 0,58 ммоль) і Et<sub>3</sub>N (0,2 мл, 1,58 ммоль) у

ДМФА (1,2 мл) нагрівали при 120°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (203 мг, 74%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, 523,11; m/z знайдено, 524,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,73-6,59 (м, 1H), 3,89-3,65 (м, 7H), 3,19-3,07 (м, 2H), 2,95-2,87 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).

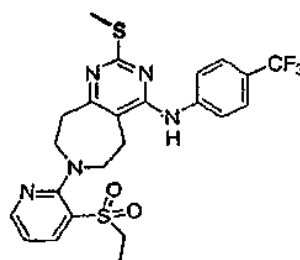
Сполуки за нижченаведеними прикладами 304-306 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 303, при використанні відповідних анілінів на стадії С і 2-хлорпіридинів на стадії D.

Приклад 304. 2-(Метилсульфаніл)-7-[3-(метилсульфоніл)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-амін



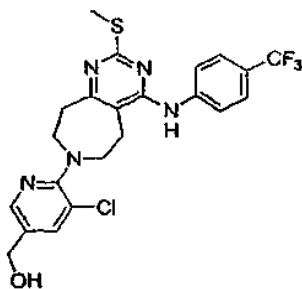
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 509,11; m/z знайдено, 510,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,62-8,49 (м, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,25 (дд, J=7,8, 4,7 Гц, 1H), 7,05-6,94 (м, 1H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,55 (с, 3H).

Приклад 305. [7-(3-етансульфоніл)піридин-2-іл]-2-метилсульфаніл-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іл(4-фторметилфеніл)амін



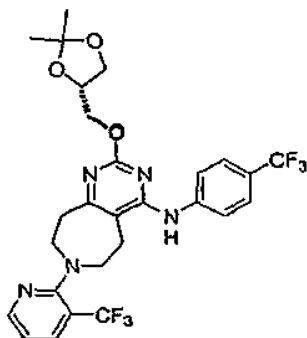
MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, 523,13; m/z знайдено, 524,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,62-8,46 (м, 1H), 8,38-8,31 (м, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 3,63-3,42 (м, 4H), 3,30-3,17 (м, 4H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,10-1,05 (м, 3H).

Приклад 306. {5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-{4-(трифторметил)феніл}аміно]-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-7-іл] піридин-3-іл]метанол



Вказана в заголовку сполука була отримана способом, аналогічним описаному способу, при використанні як вихідної речовини метил 5-хлор-6-[2-(метилсульфаніл)-4-{{4-(трифторметил)феніл}аміно}-5,6,8,9-тетрагідро-7Н-піримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-карбоксилату (приклад 303) (Boechat, N. et al., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6021). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{21}Cl_3N_5OS$ , 495,11;  $m/z$  знайдено, 496,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,38-8,26 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,96-7,92 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 4,79-4,69 (м, 2H), 3,86-3,69 (м, 4H), 3,41-3,27 (м, 4H), 2,68 (с, 3H).

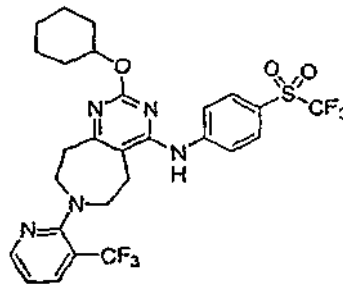
Приклад 307. 2-(((4S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)окси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



Дисперсію Na у мінеральному маслі (12,0 мг, 0,28 ммоль) додавали в колбу, що містить (2,2-диметил[1,3]діоксолан-4-іл)метанол (116 мкл, 0,94 ммоль) і ДМФА (1,0 мл). Через 30 хвилин суміш переносили в колбу, що містить [2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін (приклад 53; 50 мг, 0,094 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 70°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували, розбавляли MeOH (1,0 мл) і очищували ВЕРХ зі зворотною фазою, одержуючи при цьому 39 мг (70%) зазначеної в заголовку сполуки. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$ , 583,20;  $m/z$  знайдено, 584,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,69 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,52-4,56 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

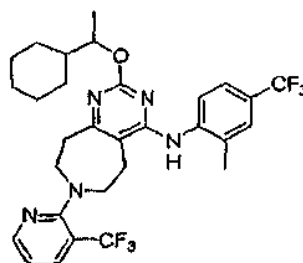
Сполуки за нижченаведеними прикладами 308-340 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 307, при використанні відповідних спиртів.

Приклад 308. 2-(Циклогексилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3S$ , 615,17;  $m/z$  знайдено, 616,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,93-7,87 (м, 3H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 4H), 3,22-3,18 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 2H), 1,46-1,25 (м, 4H).

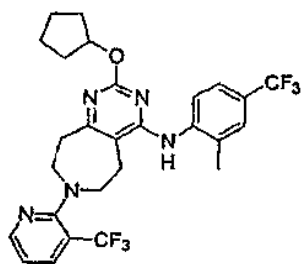
Приклад 309. 2-[(1-Циклогексилетил)окси]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{33}F_6N_5O$ , 593,26;  $m/z$  знайдено, 594,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 8,08 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,80-1,72 (м, 4H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,24 (д,  $J=8,0$  Гц, 3H), 1,21-0,97 (м, 5H).

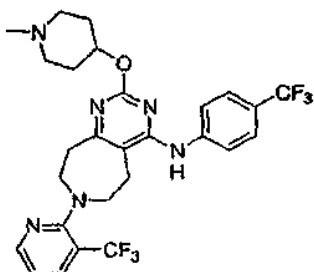
Приклад 310. 2-(Циклопентилокси)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

249



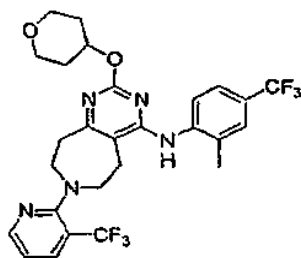
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O$ , 551,21;  $m/z$  знайдено, 552,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 8,17 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,95-2,92 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,88-1,76 (м, 6H), 1,63-1,54 (м, 2H).

Приклад 311. 2-[(1-метилпіперидин-4-іл)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_6N_6O$ , 566,22;  $m/z$  знайдено, 567,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 2H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,60 (с, 3H), 7,00-6,97 (м, 1H), 5,24 (ушир.с, 1H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,46-3,05 (м, 6H), 3,05-3,02 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 2H).

Приклад 312. N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



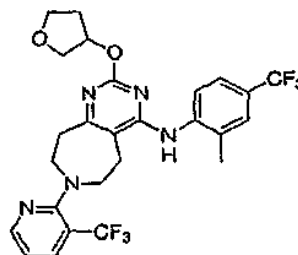
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2$ , 567,21;  $m/z$  знайдено, 568,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,38 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,48-7,46 (м, 2H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 2H).

Приклад 313. N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

92636

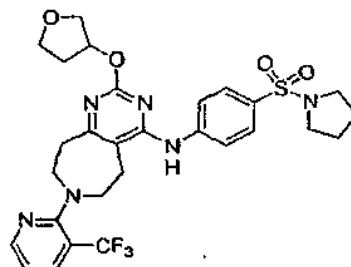
250

ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



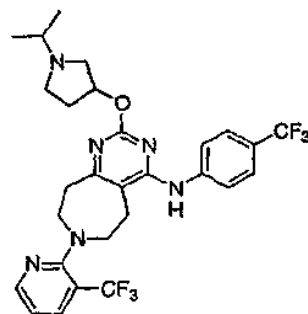
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$ , 553,19;  $m/z$  знайдено, 554,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,97 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,49 (с, 2H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,33-5,28 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 4H), 3,66-3,57 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 2H).

Приклад 314. N-[4-(Піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{31}F_3N_6O_4S$ , 604,21;  $m/z$  знайдено, 605,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,79 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 4,70-3,90 (м, 4H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,27-3,24 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,80-1,76 (м, 4H).

Приклад 315. 2-[(1-(1-Метилетил)піролідин-3-іл)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

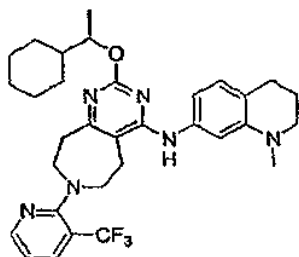


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{30}F_6N_6O$ , 580,24;  $m/z$  знайдено, 581,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,61 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,37-5,33 (м, 1H), 3,65-3,58 (м,

251

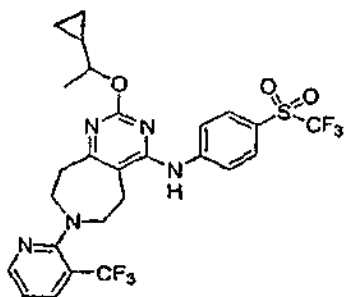
4H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,69-2,62 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,12-1,10 (м, 6H).

Приклад 316. 2-[(1-Циклогексилетил)окси]-N-[1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



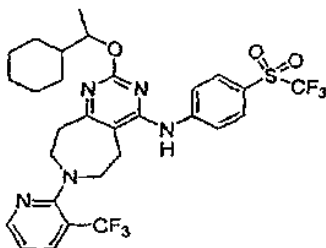
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{32}H_{39}F_3N_6O$ , 580,31;  $m/z$  знайдено, 581,4  $[M+H]^+$ .

Приклад 317. 2-[(1-Циклопропілетил)окси]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$ , 601,16;  $m/z$  знайдено, 602,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,97 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,88 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,64-4,58 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,21-3,19 (м, 2H), 3,00-2,98 (м, 2H), 1,45 (д,  $J=1,5$  Гц, 3H), 1,24-1,17 (м, 1H), 0,61-0,51 (м, 2H), 0,47-0,42 (м, 1H), 0,34-0,29 (м, 1H).

Приклад 318. 2-[(1-Циклогексилетил)окси]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



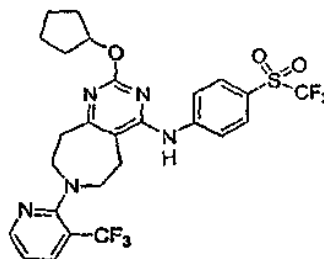
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{31}F_6N_5O_3S$ , 643,21;  $m/z$  знайдено, 644,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,98 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,90 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 3,63-3,58 (м,

92636

252

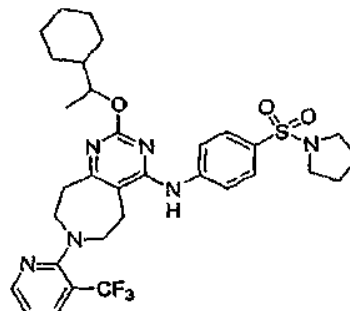
4H), 3,22-3,20 (м, 2H), 3,00-2,97 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 1H), 1,83-1,76 (м, 3H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,33 (д,  $J=1,5$  Гц, 3H), 1,30-1,08 (м, 5H).

Приклад 319. 2-(Циклопентилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



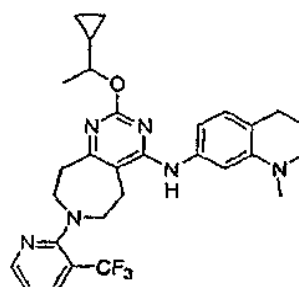
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S$ , 601,16;  $m/z$  знайдено, 602,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,94 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,37-5,33 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 4H), 3,22-3,19 (м, 2H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 4H), 1,91-1,85 (м, 2H), 1,69-1,63 (м, 2H).

Приклад 320. 2-[(1-Циклогексилетил)окси]-N-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



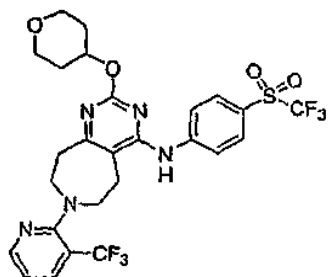
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{32}H_{39}F_3N_6O_3S$ , 644,28;  $m/z$  знайдено, 645,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,74 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,96 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,93-4,87 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 4H), 3,27-3,23 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,95-2,93 (м, 2H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 7H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=1,5$  Гц, 3H), 1,27-1,04 (м, 5H).

Приклад 321. 2-[(1-Циклопропілетил)окси]-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



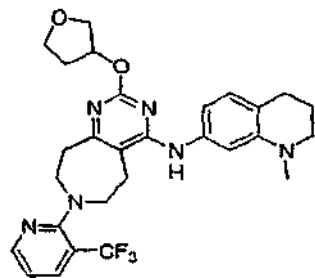
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{32}H_{39}F_3N_6O$ , 580,7;  $m/z$  знайдено, 581,4  $[M+H]^+$ .

Приклад 322. 2-(Тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



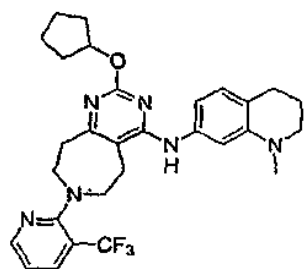
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_4S$ , 617,15;  $m/z$  знайдено, 618,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,40 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,91-7,87 (м, 3H), 7,01-6,98 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,16-5,11 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 2H), 3,64-3,58 (м, 6H), 3,23-3,21 (м, 2H), 3,01-2,99 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H).

Приклад 323. N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-2-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[(3-(трифторметил)піридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



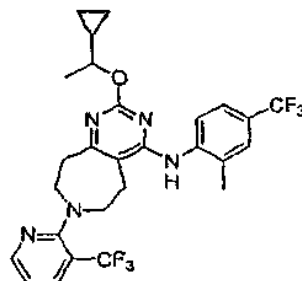
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{31}F_3N_6O_2$ , 540,24;  $m/z$  знайдено, 541,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,92 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,81-6,79 (м, 1H), 6,60 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,45-5,42 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,93-3,88 (м, 2H), 3,65-3,58 (м, 4H), 3,26-3,23 (м, 2H), 3,16-3,14 (м, 2H), 2,92-2,89 (м, 4H), 2,76 (т,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,23-2,13 (м, 3H), 2,02-1,97 (м, 2H).

Приклад 324. 2-(Циклопентилокси)-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



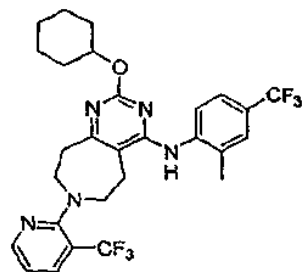
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O$ , 538,27;  $m/z$  знайдено, 539,3  $[M+H]^+$ .

Приклад 325. 2-[(1-Циклопропілетил)окси]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O$ , 551,21;  $m/z$  знайдено, 552,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,37 (д,  $J=8,0$  Гц, 3H), 1,18-1,09 (м, 1H), 0,55-0,43 (м, 2H), 0,40-0,33 (м, 1H), 0,25-0,19 (м, 1H).

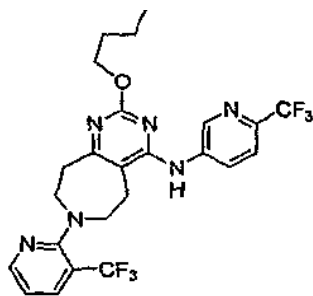
Приклад 326. 2-(Циклогексилокси)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{29}F_6N_5O$ , 565,23;  $m/z$  знайдено, 566,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 8,16 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,49-7,48 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,61-3,59 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,96-2,94 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,05-2,01 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 1H), 1,38-1,27 (м, 5H).

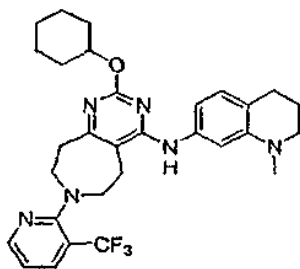
Приклад 327. 2-(Бутилокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

255



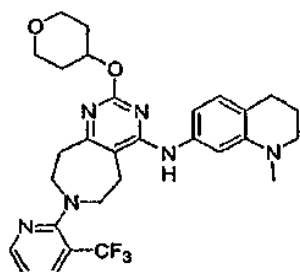
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{24}F_6N_6O$ , 526,19;  $m/z$  знайдено, 527,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,82 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 2H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,67 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,83 (ушир.с, 1H), 4,29 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,21-3,19 (м, 2H), 3,01-2,98 (м, 2H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H), 0,96 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Приклад 328. 2-(Циклогексилокси)-N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{30}H_{35}F_3N_6O$ , 552,28;  $m/z$  знайдено, 553,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 3H), 6,56 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,93-4,86 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,23 (т,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3,14-3,11 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,88-2,86 (м, 2H), 2,74 (т,  $J=8,0$  Гц, 2H), 2,0-1,94 (м, 4H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 3H), 1,37-1,26 (м, 3H).

Приклад 329. N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



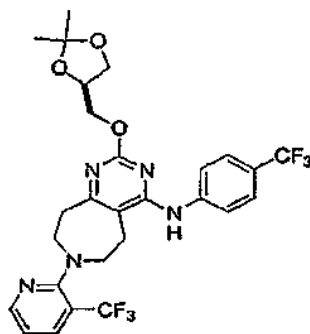
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O_2$ , 554,26;  $m/z$  знайдено, 555,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,91 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,86-6,83 (м, 1H), 6,59 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,13-5,08 (м, 1H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 6H), 3,26-3,24 (м, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 2,92-2,89 (м, 5H),

92636

256

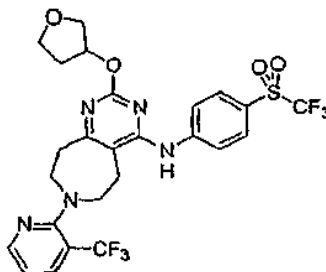
2,76 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,08-1,97 (м, 4H), 1,89-1,81 (м, 2H).

Приклад 330. 2-({(4R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл}метил)окси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O_3$ , 583,20;  $m/z$  знайдено, 584,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,69 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,52-4,56 (м, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 4,28-4,24 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 1,46 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 331. 2-(Тетрагідрофуран-3-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

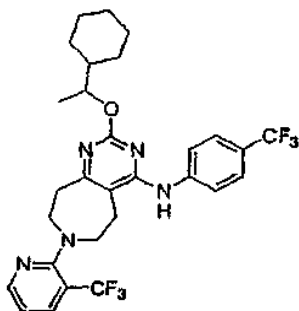


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{23}F_6N_5O_4S$ , 603,14;  $m/z$  знайдено, 604,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,39 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,91-7,87 (м, 3H), 7,01-6,98 (м, 2H), 5,50-5,46 (м, 1H), 4,12-4,08 (м, 1H), 4,06-3,93 (м, 3H), 3,64-3,58 (м, 4H), 3,23-3,20 (м, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,28-2,24 (м, 2H).

Приклад 332. 2-[(1-Циклогексилетил)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

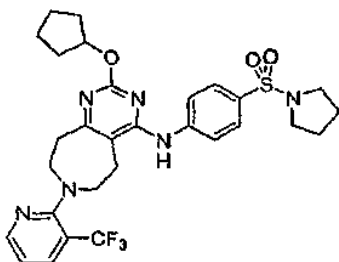


257



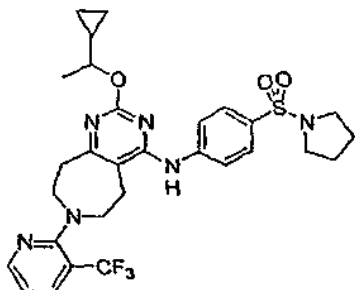
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{31}F_6N_5O$ , 579,24;  $m/z$  знайдено, 580,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 4H), 3,20-3,17 (м, 2H), 2,96-2,94 (м, 2H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 3H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,31 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 1,28-1,07 (м, 5H).

Приклад 333. 2-(Циклопентилокси)-N-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$ , 602,23;  $m/z$  знайдено, 603,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,79 (с, 4H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,33-5,30 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 4H), 3,27-3,23 (м, 4H), 3,18-3,16 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 1,96-1,75 (м, 9H), 1,66-1,58 (м, 3H).

Приклад 334. 2-[(1-Циклопропілетил)окси]-N-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



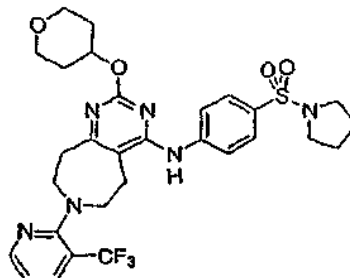
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$ , 602,23;  $m/z$  знайдено, 603,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39-8,37 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,78 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 4H), 3,27-3,23 (м, 4H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,95-2,93

92636

258

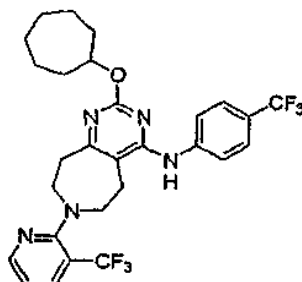
(м, 2H), 1,79-1,75 (м, 4H), 1,42 (д,  $J=8,0$  Гц, 3H), 1,21-1,15 (м, 1H), 0,58-0,39 (м, 3H), 0,30-0,24 (м, 1H).

Приклад 335. N-[4-(Піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



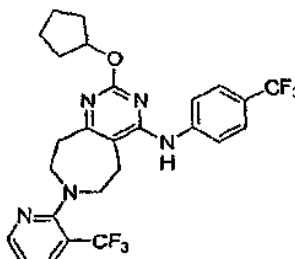
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O_4S$ , 618,22;  $m/z$  знайдено, 619,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,79 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,72 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,13-5,06 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 6H), 3,27-3,24 (м, 4H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,92-1,83 (м, 2H), 1,80-1,75 (м, 4H).

Приклад 336. 2-(Циклогептилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



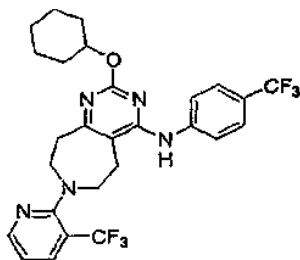
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{29}F_6N_5O$ , 565,23;  $m/z$  знайдено, 566,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,71 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=9,0$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,08-5,03 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 4H), 3,19-3,17 (м, 2H), 2,96-2,94 (м, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 4H), 1,64-1,58 (м, 4H), 1,51-1,44 (м, 2H).

Приклад 337. 2-(Циклопентилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



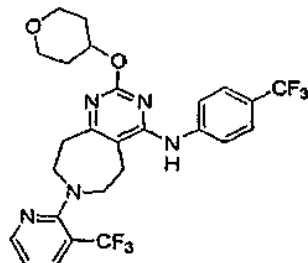
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O$ , 537,20;  $m/z$  знайдено, 538,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,74 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,34-5,30 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 4H), 3,19-3,17 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 2H), 1,97-1,92 (м, 4H), 1,88-1,83 (2H), 1,65-1,62 (м, 2H).

Приклад 338. 2-(Циклогексилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



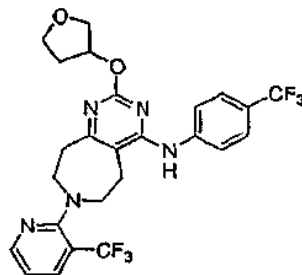
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O$ , 551,21;  $m/z$  знайдено, 552,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,39 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,72 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,90-4,84 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 4H), 3,19-3,17 (м, 2H), 2,96-2,94 (м, 2H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 3H), 1,44-1,27 (м, 3H).

Приклад 339. 2-(Тетрагідро-2H-піран-4-ілокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_2$ , 553,19;  $m/z$  знайдено, 554,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,40 (м, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,68 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,99-6,96 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,12-5,06 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,65-3,56 (м, 5H), 3,20-3,18 (м, 2H), 2,97-2,95 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H).

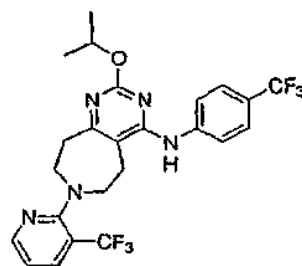
Приклад 340. 2-(Тетрагідрофуран-3-ілокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{23}F_6N_5O_2$ , 539,18;  $m/z$  знайдено, 540,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,38 (м, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,65 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 6,98-6,95 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,43-5,39 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 4,00-3,89 (м, 3H), 3,64-3,56 (м, 4H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,24-2,17 (м, 2H).

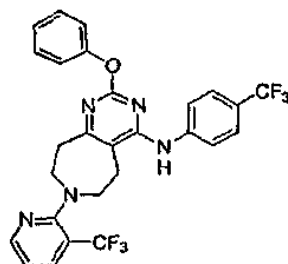
Сполуки за нижченаведеними прикладами 341-343 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 307, при використанні відповідних спиртів і відповідного спирту як розчинник.

Приклад 341. Сіль трифтороцтової кислоти 2-[(1-метилетил)окси]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5O$ , 511,18;  $m/z$  знайдено, 512,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,46-8,44 (м, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 4H), 7,17-7,12 (м, 1H), 5,22-5,16 (м, 1H), 3,65-3,61 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,19-3,14 (м, 2H), 1,37 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

Приклад 342. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(фенілокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну

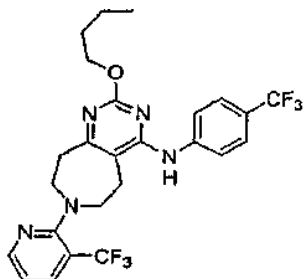


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{21}F_6N_5O$ , 545,17;  $m/z$  знайдено, 546,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,48-8,46 (м, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,44 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 3H), 7,24 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,16 (дд,  $J=7,7$ ,

261

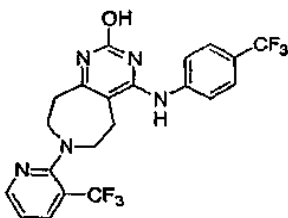
4,8 Гц, 1H), 3,69-3,64 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H).

Приклад 343. 2-(Бутилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_5O$ , 525,20;  $m/z$  знайдено, 526,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,37 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,61-7,57 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,29 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 3,64-3,56 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,54-1,47 (м, 2H), 0,96 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

Приклад 344. Сіль трифтороцтової кислоти 4-[[4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-олу

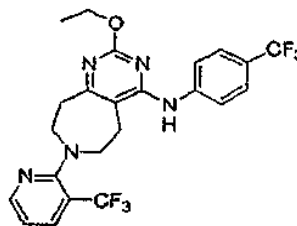


Розчин [2-метансульфоніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)аміну (приклад 53; 112 мг, 0,21 ммоль) і NaOH (25 мг, 0,63 ммоль) у  $H_2O$ /діоксані зі співвідношенням 1:3 (4 мл) нагрівали при 60°C протягом 1 години. Суміш охолоджували, підкислювали ТФО (3 краплі) і очищували препаративною ВЕРХ (умови виконання такі ж, як у прикладі 54), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (60 мг, 98%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{21}H_{17}F_6N_5O$ , 469,13;  $m/z$  знайдено, 470,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,46-8,41 (м, 1H), 7,97 (дд,  $J=7,8$ , 1,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 4H), 7,09 (дд,  $J=7,7$ , 4,9 Гц, 1H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,89-2,84 (м, 2H).

Приклад 345. Сіль трифтороцтової кислоти 2-(етилокси)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну

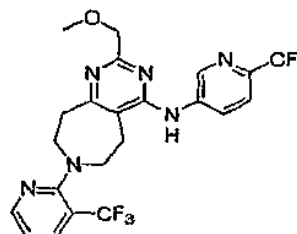
92636

262



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 62. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{21}F_6N_5O$ , 497,17;  $m/z$  знайдено, 498,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,5 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,75 (кв.,  $J=8,9$  Гц, 4H), 7,15 (дд,  $J=7,5$ , 4,8 Гц, 1H), 4,45 (кв.,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,25-3,22 (м, 2H), 3,17-3,15 (м, 2H), 1,38 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

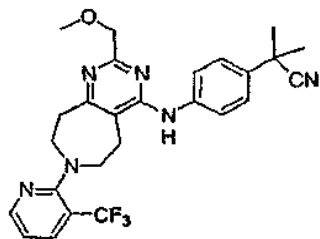
Приклад 346. Сіль трифтороцтової кислоти 2-[(метилокси)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-аміну



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 39, при внесенні наступних змін у стадію А.

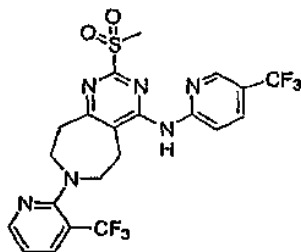
Стадія А. 2-гідроксиметил-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-ол. До розчину NaOMe (1,9 мл) у MeOH (0,5 мл) додавали етиловий ефір 5-оксо-1-(3-трифторметилпіридин-2-іл)азепан-4-карбонової кислоти (проміжна сполука В; 285 мг, 0,96 ммоль) і 2-хлорацетамідин (149 мг, 1,16 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C в мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин, охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли у воді й екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані органічні шари сушили, концентрували й очищували препаративною ВЕРХ (умови виконання такі ж, як у прикладі 54), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (86 мг, 26%). MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{22}H_{20}F_6N_6O$ , 498,16;  $m/z$  знайдено, 499,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,95 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 1H), 8,29 (дд,  $J=8,5$ , 2,2 Гц, 1H), 8,04 (дд,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,16 (дд,  $J=7,7$ , 4,9 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,68-3,61 (м, 4H), 3,53 (с, 3H), 3,49-3,45 (м, 2H), 3,30-3,28 (м, 2H).

Приклад 347. Сіль трифтороцтової кислоти 2-метил-2-[4-((2-[(метилокси)метил]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]пропан нітрилу



Вказана в заголовку сполука була отримана способами, аналогічними способам, описаним у прикладі 346, при використанні відповідних анілінів на стадії Е. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_3N_6O$ , 496,22;  $m/z$  знайдено, 497,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (MeOD): 8,45 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 4H), 7,14 (дд,  $J=7,4$ , 4,8 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,68-3,60 (м, 4H), 3,51 (с, 3H), 3,44-3,40 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 1,75 (с, 6H):

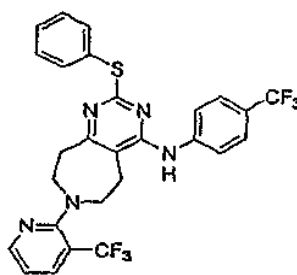
Приклад 348. 2-(Метилсульфоніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



Вказана в заголовку сполука була синтезована аналогічно прикладу 53 при внесенні наступних змін у стадію С прикладу 52.

Стадія С. До розчину 4-хлор-2-метилсульфаніл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепіну (400 мг, 1,07 ммоль), 4-трифторметиламінопіридину (208 мг, 1,28 ммоль) і NaOtBu (144 мг, 1,5 ммоль) у толуолі (4 мл), що знаходиться в посудині для мікрохвильового реактора, додавали розчин Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,7 мг, 0,016 ммоль) і 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу (DCPB) (11,9 мг, 0,034 ммоль) у толуолі (1 мл). Суміш продували N<sub>2(g)</sub> і нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 200°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували, фільтрували через шар діатомової землі і концентрували. Залишок очищували (FCC), одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (230 мг, 48%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S, 532,11; m/z знайдено, 533,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 3,63-3,59 (м, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,19-3,15 (м, 2H).

Приклад 349. 2-(Фенілсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

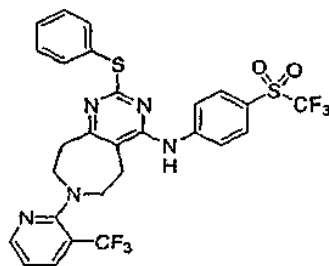


У посудину для мікрохвильового реактора додавали [2-метансульфоніл-7-(3-

трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін (53 мг, 0,1 ммоль), тіо-фенол (16 мг, 0,15 ммоль), моногідрат парато-луолсульфонової кислоти (10 мг, 0,05 ммоль) і ДМФА (0,4 мл). Посудину закривали кришкою і суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 10 хвилин, фільтрували через 0,45 мкм фільтр і фільтрат очищували ВЕРХ зі зворот-ною фазою (колонка 30 мм × 100 мм Phenomenex Gemini, градієнт ацетонітрилу в 20 мМ водного розчину NH<sub>4</sub>OH). Вказана в заголовку сполука бу-ла отримана у вигляді білої твердої речовини (27 мг, 48%). MS (ESI): маса, обчислена для C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>S, 561,14; m/z знайдено, 562 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,96 (дд, J=7,4, 4,6 Гц, 1H), 6,58 (ушир.с, 1H), 3,66-3,55 (м, 4H), 3,23-3,17 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H).

Сполуки за прикладами 350-352 були синтезували аналогічно прикладу 349 при використанні відповідних тіолів.

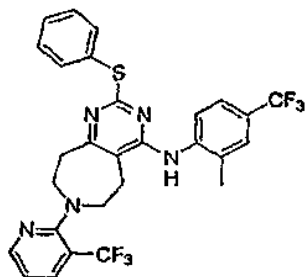
Приклад 350. 2-(Фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл}-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{21}F_6N_5O_2S_2$ , 625,10; m/z знайдено, 626  $[M+H]^+$ .  
 $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 2H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,50-7,44 (м, 2H), 6,98 (дд, J=7,9, 5,0 Гц, 1H), 6,81 (ушир.с, 1H), 3,65-3,53 (м, 4H), 3,25-3,18 (м, 2H), 3,00-2,92 (м, 2H).

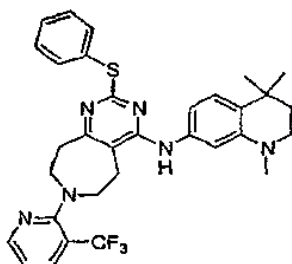
Приклад 351. N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-(фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

265



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{23}F_6N_5S$ , 575,16;  $m/z$  знайдено, 576  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 2H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,43 (ушир.с, 1H), 3,70-3,62 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,23-3,16 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

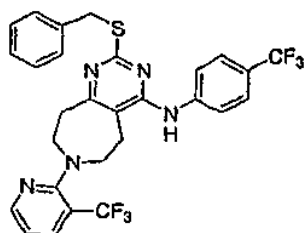
Приклад 352. 2-(Фенілсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{32}H_{33}F_3N_6S$ , 590,24;  $m/z$  знайдено, 591  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,37 (дд,  $J=4,7$ , 1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,43-7,33 (м, 3H), 6,94 (дд,  $J=7,7$ , 4,8 Гц, 1H), 6,77 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,53 (дд,  $J=8,3$ , 2,2 Гц, 1H), 6,35 (ушир.с, 1H), 6,23 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 3,65-3,54 (м, 4H), 3,22-3,10 (м, 4H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

Сполуки за прикладами 353-375 були синтезовані аналогічно прикладу 349, при використанні відповідних тіолів і заміні пара-толуолсульфонові кислоти сполукою  $Cs_2CO_3$  (4 молярних еквіваленти).

Приклад 353. 2-[(Фенілметил)сульфаніл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



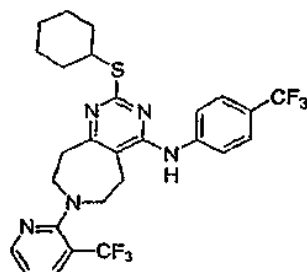
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{23}F_6N_5S$ , 575,16;  $m/z$  знайдено, 576  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,59 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H),

92636

266

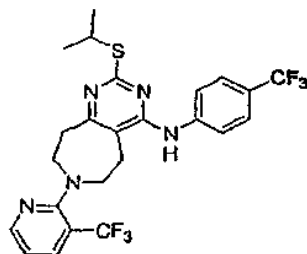
7,37-7,32 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 3H), 6,96 (дд,  $J=7,4$ , 4,8 Гц, 1H), 6,62 (ушир.с, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 2H).

Приклад 354. 2-(Циклогексилсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



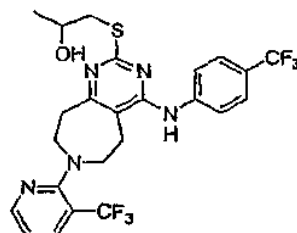
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5S$ , 567,19;  $m/z$  знайдено, 568  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,96 (дд,  $J=7,5$ , 4,6 Гц, 1H), 6,63 (ушир.с, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,68-1,60 (м, 1H), 1,56-1,43 (м, 2H), 1,43-1,23 (м, 3H).

Приклад 355. 2-[(1-Метилетил)сульфаніл]-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



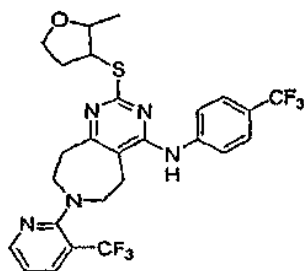
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5S$ , 527,16;  $m/z$  знайдено, 528  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,96 (дд,  $J=7,8$ , 5,1 Гц, 1H), 6,63 (ушир.с, 1H), 3,87 (септ.,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 1,41 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Приклад 356. 1-[(4-[4-(Трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол



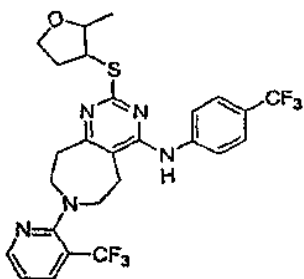
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5OS$ , 543,15;  $m/z$  знайдено, 544  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39 (дд,  $J=4,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,97 (дд,  $J=7,5, 4,7$  Гц, 1H), 6,67 (ушир.с, 1H), 4,24 (ушир.с, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,29 (дд,  $J=14,6, 3,0$  Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 2H), 3,08 (дд,  $J=14,6, 7,4$  Гц, 1H), 2,99-2,92 (м, 2H), 1,26 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H).

Приклад 357. [2-(2-Метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



Вказана в заголовку сполука була виділена у вигляді суміші ізомерів. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$ , 569,17;  $m/z$  знайдено, 570  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,54 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,97 (дд,  $J=7,4, 4,8$  Гц, 1H), 6,63 (ушир.с, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,82-3,74 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,27 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

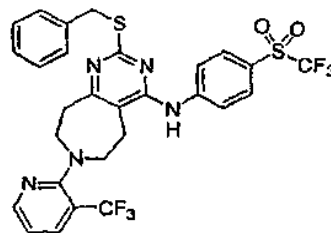
Приклад 358. [2-(2-Метилтетрагідрофуран-3-ілсульфаніл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметилфеніл)амін



Вказана в заголовку сполука була виділена у вигляді суміші ізомерів. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5OS$ , 569,17;  $m/z$  знайдено, 570  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39 (дд,  $J=4,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 6,97 (дд,  $J=7,2, 4,8$  Гц, 1H), 6,63 (ушир.с, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,59-2,46 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,30 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

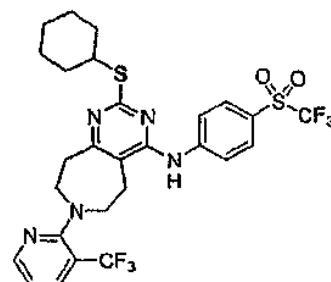
Приклад 359. 2-[(Фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-}

[(трифторметил)сульфоніл]феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



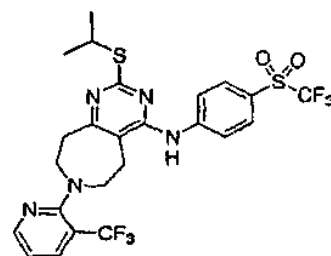
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{23}F_6N_5O_2S_2$ , 639,12;  $m/z$  знайдено, 640  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 3H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,98 (дд,  $J=8,2, 5,2$  Гц, 1H), 6,86 (ушир.с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,01-2,96 (м, 2H).

Приклад 360. 2-(Циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5O_2S_2$ , 631,15;  $m/z$  знайдено, 632  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,90-7,84 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=7,6, 4,7$  Гц, 1H), 6,88 (ушир.с, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 2H), 1,45-1,25 (м, 3H).

Приклад 361. 2-[(1-Метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-{4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

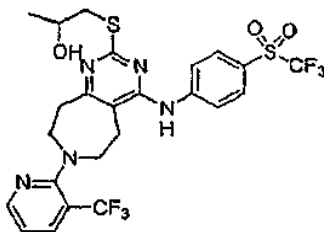


MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{23}H_{23}F_6N_5O_2S_2$ , 591,12;  $m/z$  знайдено, 592  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=8,9$  Гц, 2H), 7,90-7,84 (м, 3H), 6,98 (дд,  $J=7,4, 4,8$  Гц, 1H), 6,90 (ушир.с, 1H), 3,90 (септ.,  $J=6,8$  Гц,

269

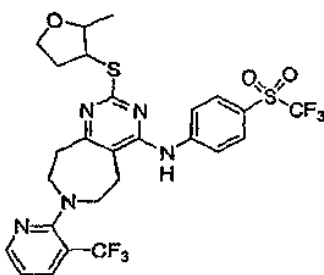
1H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,23-3,18 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 362. 1-((7-[3-(Трифторметил)піридин-2-іл]-4-((4-((трифторметил)сульфоніл)феніл)аміно)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл)пропан-2-ол



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_6N_5O_3S_2$ , 607,11; m/z знайдено, 608  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,01-7,95 (м, 2H), 7,91-7,84 (м, 3H), 7,02-6,94 (м, 2H), 4,19 (ушир.с, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,33 (дд, J=14,6, 3,1 Гц, 1H), 3,21-3,13 (м, 2H), 3,15 (дд, J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 3,03, 2,95 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Приклад 363. [2-(2-Метилтетрагідрофуран-3-іл)сульфаніл]-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл(4-трифторметансульфоніл)феніл)амін



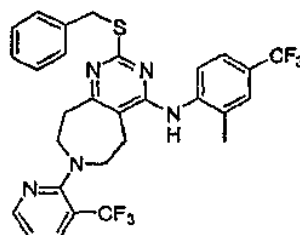
Вказана в заголовку сполука була отримана при використанні 2-метилтетрагідрофуран-3-тіолу, придбаного у вигляді суміші ізомерів у компанії Acros Organics (№ за каталогом 332700010). Отриманий продукт очищували ВЕРХ зі зворотною фазою (5 мкм колонка C18 Phenomenex Gemini, 30×100 мм, градієнт ацетонітрилу в 20 мМ водного розчину  $NH_4OH$ ) і вказану в заголовку сполуку виділяли у вигляді одного діастереомеру з невідомою стереохімією. Аналітична ВЕРХ: 5 мкм колонка C18 Waters Xterra, 4,6×100 мм, градієнт протягом 7 хвилин від 1 до 99 % ацетонітрилу у воді з додаванням 0,05% ТФО, 1,0 мл/хвилину; t=8,07 хвилини. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{26}H_{25}F_6N_5O_3S_2$ , 633,13; m/z знайдено, 634  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,89 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,98 (дд, J=8,1, 5,4 Гц, 1H), 6,89 (ушир.с, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,23-3,18 (м, 2H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,61-2,50 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H), 1,33 (д, J=6,0 Гц, 3H).

Приклад 364. N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-2-((фенілметил)сульфаніл)-

92636

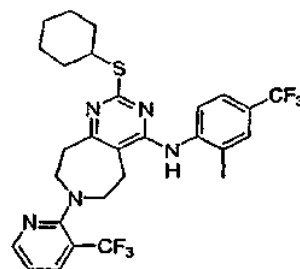
270

7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



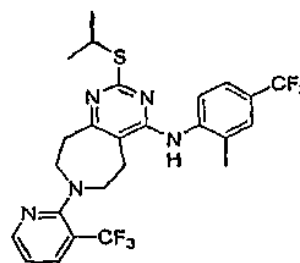
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{25}F_6N_5S$ , 589,17; m/z знайдено, 590  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 5H), 6,96 (дд, J=7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,35 (ушир.с, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 2H), 2,31 (с, 3H).

Приклад 365. 2-(Циклогексилсульфаніл)-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{28}H_{29}F_6N_5S$ , 581,20; m/z знайдено, 582  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 6,96 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 1H), 6,37 (ушир.с, 1H), 3,68-3,61 (м, 2H), 3,61-3,45 (м, 3H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,48-1,34 (м, 2H), 1,33-1,17 (м, 3H).

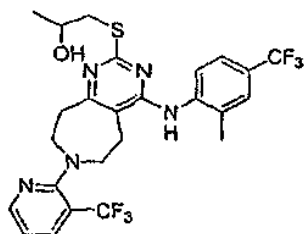
Приклад 366. 2-[(1-Метилетил)сульфаніл]-N-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_5S$ , 541,17; m/z знайдено, 542  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,96 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 1H), 6,38 (ушир.с, 1H), 3,74

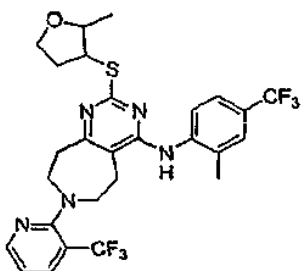
(септ., J=6,8 Гц, 1H), 3,69-3,62 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 2H), 3,21-3,14 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Приклад 367. 1-[(4-[[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл]пропан-2-ол



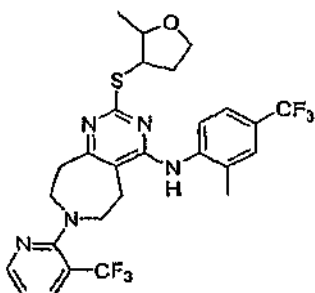
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{25}H_{25}F_6N_5OS$ , 557,17; m/z знайдено, 558  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 6,97 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,39 (ушир.с, 1H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Приклад 368. 2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-S-(4-[[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)-3-тіопентитол



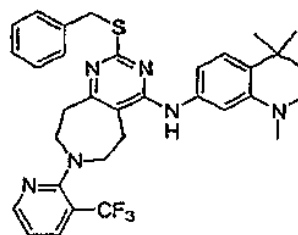
Вказана в заголовку сполука була виділена у вигляді суміші ізомерів. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$ , 583,18; m/z знайдено, 584  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,37 (м, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H), 7,48 (с, 2H), 6,97 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 6,37 (ушир.с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 4H), 3,20-3,14 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H).

Приклад 369. 2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-S-(4-[[2-метил-4-(трифторметил)феніл]аміно]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)-3-тіопентитол



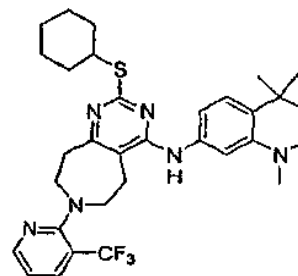
Вказана в заголовку сполука була виділена у вигляді суміші ізомерів. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{27}H_{27}F_6N_5OS$ , 583,18; m/z знайдено, 584  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,39 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 6,97 (дд, J=7,4, 4,8 Гц, 1H), 6,37 (ушир.с, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 5H), 3,21-3,15 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,23 (д, J=6,1 Гц, 3H).

Приклад 370. 2-[(Фенілметил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{33}H_{35}F_3N_6S$ , 604,26; m/z знайдено, 605  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,14 (м, 5H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=7,4, 4,5 Гц, 1H), 6,77-6,71 (м, 2H), 6,37 (ушир.с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,68-3,54 (м, 4H), 3,27-3,19 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,93-2,84 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,26 (с, 6H).

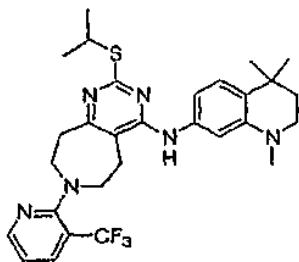
Приклад 371. 2-(Циклогексилсульфаніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{32}H_{39}F_3N_6S$ , 596,29; m/z знайдено, 597  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,6, 4,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,33 (ушир.с, 1H), 3,69-3,59 (м, 3H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 2H), 1,79-1,65 (м, 4H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,37-1,15 (м, 3H), 1,28 (с, 6H).

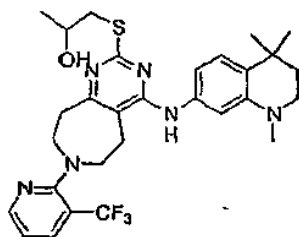
Приклад 372. 2-[(1-Метилетил)сульфаніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрокінолін-7-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін





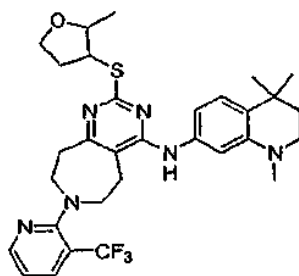
MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{35}F_3N_6S$ , 556,26;  $m/z$  знайдено, 557  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,11 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 6,87-6,82 (м, 1H), 6,69-6,65 (м, 1H), 6,37 (ушир.с, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 2H), 2,93-2,85 (м, 5H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,37 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,28 (с, 6H).

Приклад 373. 1-((7-[3-(Трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл)сульфаніл)пропан-2-ол



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{29}H_{35}F_3N_6OS$ , 572,25;  $m/z$  знайдено, 573  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,4 Гц, 1H), 7,86 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,95 (дд,  $J=7,7$ , 4,8 Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,68 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 6,40 (ушир.с, 1H), 4,33 (ушир.с, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 3H), 3,05 (дд,  $J=14,5$ , 7,0 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,91-2,84 (м, 2H), 1,78-1,71 (м, 2H), 1,27 (с, 6H), 1,20 (д,  $J=6,2$  Гц, 3H).

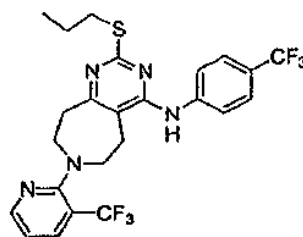
Приклад 374. 2,5-ангідро-1,4-дидезокси-3-тіо-3-С-[7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-4-[(1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)аміно]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-2-іл]пентитол



Вказана у заголовку сполука була виділена у вигляді суміші ізомерів. MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{31}H_{37}F_3N_6OS$ , 598,27;  $m/z$  знайдено, 599  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,6$ , 1,7 Гц, 12H), 7,86 (дд,  $J=7,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,12 (д,  $J=8,2$  Гц,

1H), 6,94 (дд,  $J=7,8$ , 4,2 Гц, 1H), 6,75 (дд,  $J=8,2$ , 2,2 Гц, 1H), 6,64 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,36 (ушир.с, 1H), 3,93-3,80 (м, 3H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,24 (т,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,17-3,11 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,52-2,42 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,76 (т,  $J=5,9$  Гц, 2H), 1,27 (с, 6H), 1,24 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

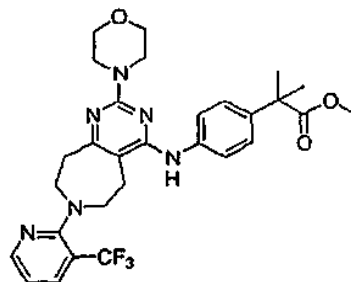
Приклад 375. 2-(Пропілсульфаніл)-N-[4-(трифторметил)феніл]-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS (ESI): маса, обчислена для  $C_{24}H_{23}F_3N_5S$ , 527,16;  $m/z$  знайдено, 528  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,38 (дд,  $J=4,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,88 (дд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,58 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,96 (дд,  $J=7,2$ , 4,8 Гц, 1H), 6,62 (ушир.с, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,98-2,91 (м, 2H), 1,73 (секстет,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,00 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Сполюки за прикладами 376-394 були отримані способами, аналогічними способам, описаним у попередніх прикладах.

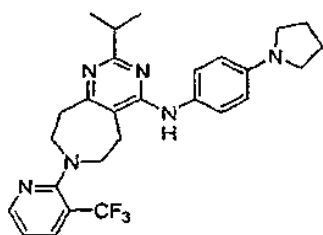
Приклад 376. Метилівий ефір 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонової кислоти



MS: маса, обчислена для  $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3$ , 570,2567;  $m/z$  знайдено, 571,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,33-7,29 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,80-3,72 (м, 8H), 3,67 (с, 3H), 3,64-3,56 (м, 4H), 3,11-3,06 (м, 2H), 2,89-2,85 (м, 2H), 1,60 (с, 6H).

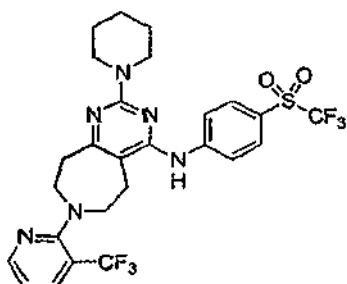
Приклад 377. 2-(1-Метилетил)-N-(4-піролідин-1-ілфеніл)-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін

275



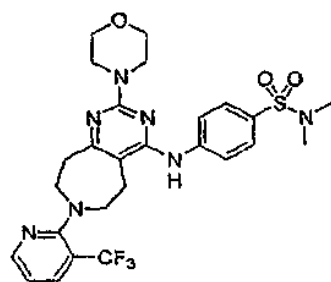
MS: маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6$ , 496,2562;  $m/z$  знайдено, 497,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,41-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 2H), 6,97-6,92 (м, 1H), 6,60-6,55 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 3,69-3,59 (м, 4H), 3,34-3,28 (м, 4H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,93-2,87 (м, 2H), 2,07-1,98 (м, 4H), 1,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

Приклад 378. 2-піперидин-1-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-N-[4-[(трифторметил)сульфоніл]феніл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-амін



MS: маса, обчислена для  $C_{26}H_{26}F_6N_6O_2S$ , 600,1742;  $m/z$  знайдено, 601,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,38 (м, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,89 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,81-3,72 (м, 4H), 3,63-3,52 (м, 4H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,94-2,88 (м, 2H), 1,74-1,60 (м, 6H).

Приклад 379. N,N-диметил-4-((2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)бензолсульфонамід

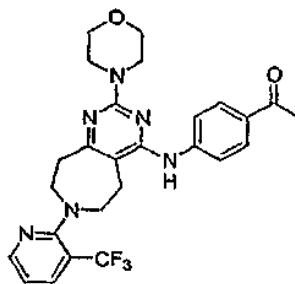


MS: маса, обчислена для  $C_{26}H_{30}F_3N_7O_3S$ , 577,2083;  $m/z$  знайдено, 578,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,39 (м, 1H), 7,89 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 4H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,82-3,73 (м, 8H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,15-3,09 (м, 2H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,73 (с, 6H).

Приклад 380. 1-[4-((2-морфолін-4-іл-7-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл)аміно)феніл]етанон

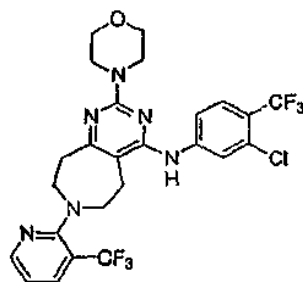
92636

276



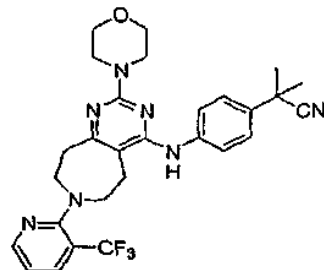
MS: маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$ , 512,2148;  $m/z$  знайдено, 513,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,39 (м, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,89 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 3,82-3,74 (м, 8H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,14-3,09 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H), 2,60 (с, 3H).

Приклад 381. (3-Хлор-4-трифторметилфеніл)-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



MS: маса, обчислена для  $C_{25}H_{23}Cl_6N_6O$ , 572,1526;  $m/z$  знайдено, 573,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,39 (м, 1H), 8,00 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,83-3,74 (м, 8H), 3,63-3,55 (м, 4H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,92-2,87 (м, 2H).

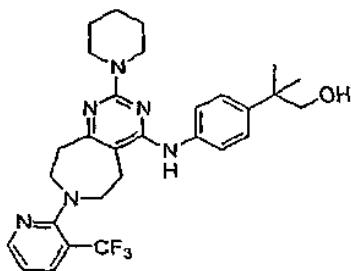
Приклад 382. 2-метил-2-(4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл)пропіонітрил



MS: маса, обчислена для  $C_{28}H_{30}F_3N_7O$ , 537,2464;  $m/z$  знайдено, 538,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,40-8,36 (м, 1H), 7,87 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,44-7,39 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,81-3,69 (м, 8H), 3,64-3,53 (м, 4H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,90-2,84 (м, 2H), 1,73 (с, 6H).

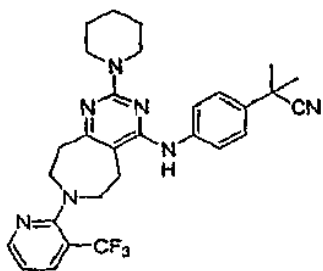
Приклад 383. 2-метил-2-(4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-

Приклад 386. (6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін

Cc1cc2c(cc1)nc3c2cnc3N4C(=N5C(=CC(=C5)OC)c6ccccc6)C(=N4)C7CCNCC7

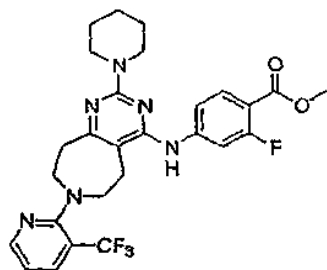
Приклад 384. 2-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламіно}феніл}пропіонітрил

Приклад 387. Метилловий ефір 4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-*d*]азепін-4-іламін]бензойної кислоти

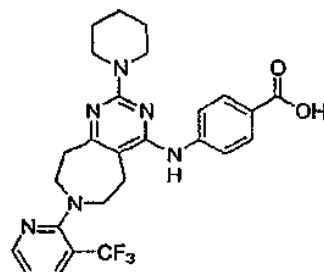
COC(=O)c1ccc(Nc2nc3c(ncn3C4CCNCC4)c5ccc(C(F)(F)F)cn5)cc1

Приклад 385. Метиловий ефір 2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти

Приклад 388. 4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота



MS: маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}F_4N_6O_2$ , 544,221;  $m/z$  знайдено, 545,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,43-8,37 (м, 1H), 7,93-7,86 (м, 2H), 7,75 (дд,  $J=2,1$ , 14,0 Гц, 1H), 7,14 (дд,  $J=2,1$ , 8,7 Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,79-3,75 (м, 4H), 3,61-3,55 (м, 4H), 3,13-3,06 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 6H).

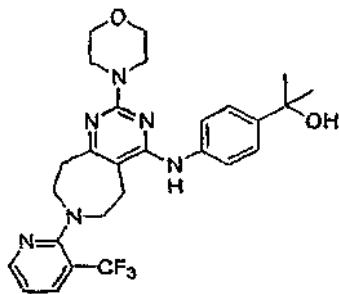


MS: маса, обчислена для  $C_{26}H_{27}F_3N_6O_2$ , 512,2148;  $m/z$  знайдено, 513,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 8,47-8,42 (м, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 2H), 7,14-7,09 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 4H), 3,49-3,44 (м, 4H), 3,07-3,03 (м,

279

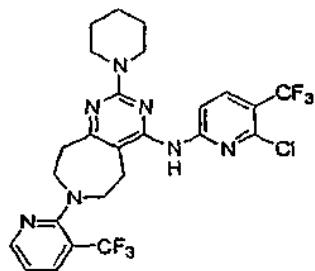
2H), 3,02-2,97 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H), 1,63-1,55 (м, 4H).

Приклад 389. 2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол



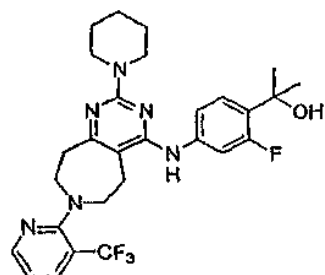
MS: маса, обчислена для  $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$ , 528,246;  $m/z$  знайдено, 529,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,42-8,38 (м, 1H), 7,88 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,82-3,72 (м, 8H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,12-3,07 (м, 2H), 2,90-2,86 (м, 2H), 1,62 (с, 6H).

Приклад 390. (6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін



MS: маса, обчислена для  $C_{25}H_{24}Cl_6N_7$ , 571,1686;  $m/z$  знайдено, 572,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,44-8,39 (м, 1H), 8,34 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 4H), 3,57-3,52 (м, 4H), 3,13-3,09 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 1,74-1,59 (м, 6H).

Приклад 391. 2-{2-фтор-4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол



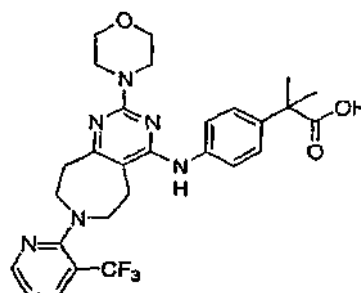
MS: маса, обчислена для  $C_{28}H_{32}F_4N_6O$ , 544,2574;  $m/z$  знайдено, 545,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР

92636

280

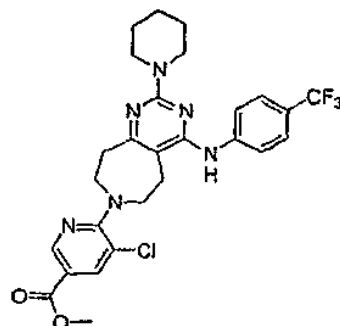
( $CDCl_3$ ): 8,41-8,35 (м, 1H), 7,86 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,61 (дд,  $J=2,2$ , 14,9 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,08 (дд,  $J=2,2$ , 8,5 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 3,78-3,71 (м, 4H), 3,62-3,53 (м, 4H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 2H), 2,09 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 1,69-1,57 (м, 12H).

Приклад 392. 2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонова кислота



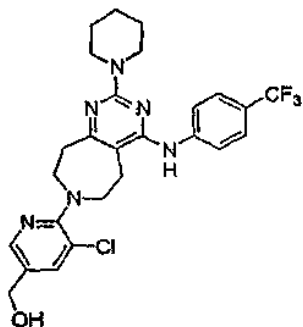
MS: маса, обчислена для  $C_{28}H_{31}F_3N_6O_3$ , 556,241;  $m/z$  знайдено, 557,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,46-8,42 (м, 1H), 8,02 (дд,  $J=1,8$ , 7,8 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,13-7,10 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 8H), 3,49-3,44 (м, 4H), 3,08-3,03 (м, 2H), 3,01-2,97 (м, 2H), 1,55 (с, 6H).

Приклад 393. Метилловий ефір 5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]нікотиніної кислоти



MS: маса, обчислена для  $C_{27}H_{28}Cl_3N_6O_2$ , 560,1914;  $m/z$  знайдено, 561,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ): 8,77-8,62 (м, 1H), 8,38-7,86 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,62-6,37 (м, 1H), 4,03-3,79 (м, 7H), 3,80-3,70 (м, 4H), 3,21-3,04 (м, 2H), 2,98-2,88 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 6H).

Приклад 394. {5-хлор-6-[2-піперидин-1-іл-4-(4-трифторметилфеніламіно)-5,6,8,9-тетрагідропіримідо[4,5-d]азепін-7-іл]піридин-3-іл}метанол



MS: маса, обчислена для  $C_{26}H_{28}Cl_3N_6O$ , 532,1965;  $m/z$  знайдено, 533,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР ( $(CD_3)_2CO$ ): 8,20-8,09 (м, 2H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,71 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,7$  Гц, 2H), 4,66-4,48 (м, 2H), 3,84-3,69 (м, 4H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,13-2,97 (м, 4H), 1,75-1,49 (м, 6H).

Сполуки за прикладами 395-518 були отримані способами, аналогічними способом, описаним у попередніх прикладах.

Приклад	Хімічна назва
395	$N^2, N^2$ -диметил- $N^6$ -[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
396	2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}- $N$ -метилізобутирамід
397	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]амін
398	(4-Метансульфонілфеніл)-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
399	[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
400	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін
401	1,1,1-трифтор-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол
402	2-{2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол
403	2-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-1-ол
404	[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
405	$N^6$ -[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]- $N^2$ -метил-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
406	2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
407	$N^6$ -[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
408	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін
409	2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
410	(3-Фтор-4-трифторметилфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
411	Метилловий ефір 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти

412	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]амін
413	Диметиламід 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
414	[4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
415	2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
416	N <sup>6</sup> -[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
417	(6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
418	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін
419	[4-(1,1-Диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
420	(4-Бромфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
421	(4-Хлорфеніл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
422	(1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
423	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін
424	2-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропіонітрил
425	Метилловий ефір 4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти
426	4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота
427	N <sup>2</sup> -метил-N <sup>6</sup> -[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
428	Метилловий ефір 2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти
429	2-фтор-4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота
430	1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол
431	[4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
432	N,N-диметил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід

433	Метилловий ефір 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
434	(6-хлор-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
435	1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонова кислота
436	(1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол
437	[4-(1-Диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
438	[4-(1-Амінометилциклопропіл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
439	Амід 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
440	Метиламід 1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
441	N-метил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
442	N,N-диметил-2-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
443	[4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
444	[4-(1,1-Диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
445	N <sup>6</sup> -[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
446	N <sup>2</sup> -метил-N <sup>6</sup> -[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
447	N <sup>2</sup> ,N <sup>2</sup> -диметил-N <sup>6</sup> -[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
448	[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]амін

449	[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(морфолін-4-сульфоніл)феніл]амін
450	[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піперазин-1-сульфоніл)феніл]амін
451	[4-(Морфолін-4-сульфоніл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
452	[4-(Піперазин-1-сульфоніл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
453	N <sup>6</sup> -[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-N <sup>2</sup> ,N <sup>2</sup> -диметил-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
454	N <sup>6</sup> -[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
455	[4-(1-Метиламінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
456	N <sup>2</sup> -метил-N <sup>6</sup> -[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
457	N <sup>2</sup> ,N <sup>2</sup> -диметил-N <sup>6</sup> -[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]-3-трифторметилпіридин-2,6-діамін
458	1,1,1-трифтор-2-{4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол
459	[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
460	[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін
461	(6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
462	2-{2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол
463	2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота
464	2-фтор-4-[2-(2-метилпіролідін-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота



465	(3-Фтор-4-трифторметилфеніл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
466	2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
467	N-метил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
468	N,N-диметил-2-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
469	2-{2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-2-ол
470	2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойна кислота
471	Метилловий ефір 2-фтор-4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]бензойної кислоти
472	2-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}-N,N-диметилізобутирамід
473	N-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}ізобутирамід
474	(6-метокси-5-трифторметилпіридин-2-іл)[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
475	(4-Бромфеніл)[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
476	[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін
477	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметоксифеніл)амін
478	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](5-трифторметилпіразин-2-іл)амін
479	Метиламід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
480	1-{4-[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол
481	Амід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти

482	(4-Бромфеніл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
483	(4-Метансульфонілфеніл)[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
484	(1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол
485	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](4-трифторметансульфонілфеніл)амін
486	[4-(2-диметиламіно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
487	[4-(1,1-Диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
488	[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
489	2-метил-2-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}пропан-1-ол
490	1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонова кислота
491	[4-(1,1-Диметил-2-метиламіноетил)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
492	Метиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
493	[4-(1-Метиламінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
494	[4-(1-Амінометилциклопропіл)феніл][2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
495	[4-(1-Амінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
496	[4-(1-Диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
497	Диметиламід 1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти

498	Амід 1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
499	Метилловий ефір 1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
500	1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонова кислота
501	[2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(піролідин-1-сульфоніл)феніл]амін
502	(1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол
503	1-{4-[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол
504	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1,4,4-триметил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін
505	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](1-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл)амін
506	[2-(2-метилпіролідин-1-іл)-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл](6-трифторметилпіридин-3-іл)амін
507	[4-(1-Амінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
508	[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл][4-(1-метиламінометилциклопропіл)феніл]амін
509	[4-(1-Диметиламінометилциклопропіл)феніл][2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
510	Диметиламід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
511	Амід 1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
512	(1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропіл)метанол
513	1-{4-[2-ізопропіл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанол

514	Метилловий ефір 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
515	[4-(Морфолін-4-сульфоніл)феніл][2-морфолін-4-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іл]амін
516	1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонова кислота
517	Метиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти
518	Диметиламід 1-{4-[2-піперидин-1-іл-7-(3-трифторметилпіридин-2-іл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-піримідо[4,5-d]азепін-4-іламіно]феніл}циклопропанкарбонової кислоти

Біологічне випробування

Функціональний аналіз: блокування викликаного капсаїцином притоку  $\text{Ca}^{2+}$

А. Аналіз з використанням рецепторів людини

Клітини HEK293 трансфекували рецепторами TRPV1 людини, клонованими в pcDNA3.1zeo(+), використовуючи набір на трансфекції на основі неліпосомних ліпідів Effectene (Qiagen) (hTRPV1/HEK293). Клітини hTRPV1/HEK293 вирощували відповідно до встановленої практики у вигляді моношарів при селекції в зеоніні (200 мкг/мл; Invitrogen) у модифікованому за способом Дульбекко середовищі Голка (DMEM, Gibco BRL), що містить 10% фетальної телячої сироватки і пеніцилін/стрептоміцин (50 одиниць/мл) у 5%  $\text{C}_2$  при 37°C. Клітини пасували через кожні 3-5 днів щоб уникнути розростання, виснаження основних компонентів середовища або впливу кислого середовища. Клітини пасували, роблячи короткочасне промивання в 0,05% трипсину з 1 мМ EDTA з наступною дисоціацією у фізіологічному розчині без двовалентного фосфатного буфера (Hyclone № SH30028.02). Дисоційовані клітини висівали на 96-ямкові планшети з чорними стінками, покритими полі-D-лізіном (Bioscoat; Becton Dickinson № 354640) у кількості близько 40000 клітин/ямку і вирощували протягом приблизно 1 дня в культуральному середовищі майже до повного злиття. Аналітичний буфер складався з 130 мМ NaCl, 2 мМ KCl, 2 мМ  $\text{MgCl}_2$ , 10 мМ HEPES, 5 мМ глюкози і 2 мМ або 20 мМ  $\text{CaCl}_2$ . У день виконання експерименту культуральне середовище замінювали 2 мМ кальцієвого аналітичного буфера за допомогою автоматичного пристрою для промивання планшетів (ELx405; Biotek, VT). Клітини інкубували в 100 мкл/ямку Fluo-3/AM (2 мМ; TEF Labs № 0116) з Pluronic F127 (100 мкг/мл; Sigma № P2443) протягом 1 години при кімнатній температурі в темному приміщенні. Після нанесення клітин розчин барвника заміняли 50 мкл/ямку 20 мМ кальцієвого аналітичного буфера, використовуючи пристрій для промивання планшетів ELx405. Випробувані сполуки (50 мкл/ямку) наносили на планшет і інкубували протягом 30 хвилин. Потім визначали внутрішньоклітинні рівні

$\text{Ca}^{2+}$  за допомогою флуориметричного сканувального апарату для прочитування планшетів (FLIPR™ Instrument, Molecular Devices, CA), що дозволяє одночасно контролювати флуоресценцію Fluo-3 у всіх ямках  $\lambda_{\text{збудження}}=488$  нм,  $\lambda_{\text{випускання}}=540$  нм) при стимуляції агоністом (капсаїцином). Визначали значення  $\text{IC}_{50}$ . Клітини стимулювали 150 нм капсаїцину і робили підрахунок імпульсів флуоресценції після додавання агоніста при частоті відбору проб, що дорівнює 0,33 Гц. Вміст ямок змішували 3 рази (змішуваний об'єм 40 мкл) одразу ж після додавань. Залежність блокування від концентрації визначати, піддаючи клітини в кожній ямці дубльованих рядів 96-ямкового планшета серійному розведенню випробуваною сполукою. Серії концентрацій зазвичай починали з 10 мМ, послідовно зменшуючи концентрації в три рази. Величину реакції на капсаїцин визначали, вимірюючи зміну флуоресценції fluo3 перед додаванням агоніста і через 100 секунд після додавання агоніста. Дані аналізували за допомогою програми нелінійної регресії (Origin; OriginLab, MA). Результати для сполук, випробуваних при виконанні даного аналізу, наведені в таблиці. Величини  $\text{IC}_{50}$  представлені у вигляді середніх значень отриманих результатів.

В. Аналіз з використанням рецепторів щура

Аналіз виконували відповідно до наведеного вище опису, використовуючи клітини HEK293, трансфековані рецепторами TRPV1 щура (rTRPV1/HEK293). Зазначені клітки, що містять селектуєчий генетициновий маркер, вирощували в модифікованому за способом Дульбекко середовищі Голка (DMEM, Gibco BRL), що містить 10% фетальної телячої сироватки, пеніцилін/стрептоміцин (50 Одиниць/мл) і 500 мкг/мл генетицину в 5%  $\text{C}_2$  при 37°C. Результати для сполук, випробуваних при виконанні даного аналізу, також наведені в таблиці. Величини  $\text{IC}_{50}$  представлені у вигляді середніх значень отриманих результатів. У тих випадках, коли показано, що активність більше (>) визначеного значення, вказане значення являє собою межу розчинності сполуки в аналітичному середовищі.

Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) людини	IC <sub>50</sub> (мкМ) щура		Приклад	IC <sub>50</sub> (мкМ) людини	IC <sub>50</sub> (мкМ) щура
1	0,029	0,090		52	0,028	0,053
1A	0,016	0,049		53	0,50	>6,7
2	0,072	0,79		54	0,15	0,23
2A	0,075	0,42		55B	0,14	0,15
3	0,019	0,095		56B	0,024	0,064
4	0,20	0,50		57B	3,3	5,5
5	0,060	0,15		58B	0,34	1,5
5A	0,042	0,19		59B	0,073	0,38
6	0,0059	0,49		60B	0,031	0,14
7	0,018	0,14		61B	0,11	0,23
8	0,018	0,025		62	0,037	0,053
9	0,078	0,092		63B	0,44	2,5
9A	0,051	0,052		64	>6,7	>6,7
10	0,63	0,93		65B	0,030	0,65
11	0,20	0,20		66B	0,42	0,93
12	0,53	0,95		67B	0,090	0,034
13	0,46	1,3		68B	3,6	3,2
14	0,010	0,040		69	0,37	0,50
15	0,082	0,046		70B	>20	4,4
16	0,041	0,10		71B	>20	>20
17	0,081	NT		72B	0,064	0,18
18	>6,7	>6,7		73B	>20	6,7
19	0,36	0,51		74B	>6,7	3,9
20	0,050	0,032		75B	NT	0,040
20A	0,17	0,25		76B	0,090	0,091
21	0,82	1,1		77B	0,66	0,58
22	0,075	0,13		78B	0,69	1,8
23	0,14	0,31		79B	NT	1,3
24	0,18	0,29		80B	0,065	0,13
25	>6,7	0,77		81B	NT	0,97
26	>6,7	>6,7		82B	NT	2,8
27	5,2	10		83	0,62	0,99
28	>6,7	>6,7		84	NT	>20
29	0,70	0,34		85	>2,2	>6,7
30	0,51	1,3		86	0,37	0,85
31	0,39	0,53		87	0,84	0,35
32	1,74	0,013		88	1,8	0,96
33	1,1	0,11		89	>6,7	>6,7
34	1,5	0,36		90B	NT	>6,7
35	1,5	2,4		91B	NT	0,24
36	0,17	0,37		92B	0,16	0,27

299			92636			300		
37	0,41	0,15		93B	0,0089	0,037		
38	1,1	1,4		94B	0,086	0,19		
39	0,0060	0,018		95B	0,062	0,082		
39A	0,0095	0,023		96	0,28	0,34		
40	0,0037	0,056		97	0,55	0,49		
40A	0,0053	0,019		98	>6,7	>6,7		
41	0,038	0,049		99B	3,3	7,2		
42	0,018	0,049		100	0,022	0,031		
43B	0,061	0,39		101B	>2,2	0,99		
44	0,12	0,25		102	0,046	0,17		
45	0,042	0,090		103	0,37	0,34		
46	0,20	0,38		104	0,47	0,32		
47	0,0068	0,023		105	14	>20		
48	0,018	0,074		106	0,0054	0,062		
49	0,027	0,24		107	>20	>20		
50B	0,18	0,91		108	1,9	0,94		
51	0,93	1,2		109	0,45	0,58		
115	>6,67	3,79		255	4,29	0,70		
116	>20	7,03		256	>6,67	>6,67		
117	>20	13,49		257	0,04	0,02		
118	0,65	0,50		258	0,02	NT		
119	1,09	1,22		259	0,03	0,09		
120	>20	12,05		260	0,02	0,05		
121	>20	>20		261	0,15	0,34		
122	1,96	0,19		262	0,56	1,64		
123	1,02	0,99		263	1,13	1,46		
124	0,63	0,57		264	0,43	1,30		
125	0,52	0,61		265	0,20	0,39		
126	2,06	1,19		266	0,12	0,45		
127	>20	19,20		267	2,48	1,87		
128	0,13	0,15		268	0,05	0,15		
129	0,58	0,23		269	0,13	0,18		
130	>20	>20		270	0,38	0,83		
131	>6,67	NT		271	0,18	0,84		
132	>6,67	NT		272	0,04	0,20		
133	0,47	NT		273	0,57	0,68		
134	>6,67	NT		274	0,04	0,26		
135	0,07	NT		275	0,17	0,19		
136	0,07	0,11		276	0,01	0,04		
137	0,09	0,06		277	0,02	0,05		
138	0,06	0,03		278	0,63	0,67		
139	0,65	0,62		279	0,38	>6,67		
140	0,10	0,19		280	>6,67	>6,67		
141	0,42	0,13		281	1,78	2,62		
142	1,66	2,09		282	0,31	0,13		
143	0,08	0,13		283	2,99	8,52		



301			92636	302		
144	0,06	0,24		284	1,67	0,55
145	0,08	0,24		285	>6,67	>6,67
146	0,20	0,72		286	>6,67	>6,67
147	0,10	0,11		287	>6,67	>6,67
148	0,48	2,17		288	2,99	2,02
149	0,02	0,15		289	2,84	0,29
150	0,02	0,20		290	0,41	0,10
151	2,31	0,82		291	0,27	0,17
152	0,62	0,55		292	0,12	0,05
153	0,11	0,14		293	9,34	3,49
154	0,45	1,14		294	3,39	2,94
155	0,62	3,28		295	4,66	10,43
156	0,06	0,59		296	0,42	0,12
157	0,004	0,07		297	0,45	1,08
158	0,02	0,06		298	0,45	0,37
159	0,004	0,03		299	>6,67	3,00
160	0,02	0,10		300	4,07	2,00
161	0,29	0,13		301	3,43	8,97
162	0,09	0,03		302	0,84	9,46
163	0,08	0,12		303	2,03	>6,67
164	0,03	0,02		304	>6,67	NT
165	3,51	2,25		305	1,78	1,12
166	0,04	0,38		306	0,61	1,21
167	0,06	0,37		307	0,02	0,03
168	0,02	0,03		308	0,34	0,36
169	0,28	1,01		309	>6,67	1,42
170	0,15	0,06		310	0,28	0,07
171	0,10	0,08		311	5,00	>20
172	0,06	0,13		312	0,22	0,45
173	0,15	0,21		313	0,83	0,56
174	0,39	2,01		314	0,19	0,16
175	0,06	0,08		315	1,54	5,52
176	0,54	0,81		316	0,09	1,18
177	0,02	0,09		317	0,13	0,61
178	0,09	0,11		318	0,003	>6,67
179	0,23	1,34		319	0,03	0,24
180	0,03	>6,67		320	0,005	0,02
181	0,70	0,82		321	0,33	0,18
182	0,87	0,79		322	0,16	0,01
183	2,06	2,37		323	0,56	0,67
184	1,42	1,95		324	0,81	0,10
185	>20	>20		325	0,05	0,30
186	0,05	0,14		326	0,21	0,60
187	1,60	2,85		327	0,26	0,89
188	0,24	1,59		328	0,08	0,25
189	1,94	1,93		329	1,12	0,12
190	0,60	1,16		330	0,01	0,05

303			92636			304		
191	0,11	0,26		331	0,07	0,50		
192	0,02	0,07		332	0,01	2,04		
193	1,39	2,11		333	0,01	0,04		
194	0,05	0,07		334	0,04	0,04		
195	4,42	4,32		335	0,03	0,15		
196	0,13	0,10		336	0,05	1,64		
197	0,13	0,15		337	0,02	0,17		
198	>20	9,16		338	0,03	0,40		
199	0,39	1,36		339	0,03	0,19		
200	0,03	0,11		340	0,05	0,26		
201	0,56	0,32		341	0,06	0,15		
202	2,93	12,42		342	0,18	0,06		
203	>20	>6,67		343	0,04	0,06		
204	1,22	0,56		344	>20	>20		
205	0,17	2,28		345	0,08	0,19		
206	0,13	0,29		346	1,38	>6,67		
207	0,51	0,77		347	1,86	1,32		
208	>20	>20		348	3,02	3,22		
209	>6,67	3,45		349	0,50	2,35		
210	0,90	NT		350	0,06	0,03		
211	>20	11,40		351	>6,67	0,75		
212	0,09	0,22		352	1,01	>6,67		
213	0,15	0,11		353	0,01	0,24		
214	0,01	0,01		354	0,01	0,25		
215	0,02	0,01		355	0,03	0,06		
216	0,06	0,05		356	0,11	0,29		
217	0,20	0,39		357	0,02	0,14		
218	0,09	0,12		358	0,07	0,07		
219	2,92	3,38		359	0,63	0,32		
220	0,65	1,52		360	0,65	0,25		
221	0,28	0,72		361	0,10	1,53		
222	0,01	0,02		362	0,003	0,19		
223	0,01	0,03		363	0,01	0,06		
224	0,01	0,02		364	>6,67	1,18		
225	3,43	4,67		365	1,09	>6,67		
226	1,71	1,73		366	0,23	0,13		
227	>20	>20		367	1,30	>6,67		
228	0,09	0,04		368	0,13	0,02		
229	0,04	0,06		369	0,19	0,01		
230	2,13	0,94		370	NT	2,61		
231	0,07	0,10		371	2,19	>6,67		
232	>6,67	>6,67		372	0,03	0,33		
233	0,04	0,17		373	0,07	0,18		
234	0,05	0,08		374	0,19	0,004		
235	0,01	0,01		375	0,07	>6,67		
236	0,01	0,01		376	0,07	0,11		
237	0,01	0,01		377	2,69	1,41		



305			92636			306		
238	0,02	0,04		378	0,04	0,04		
239	0,03	0,03		379	0,04	0,07		
240	0,01	0,02		380	0,05	0,23		
241	0,01	0,17		381	0,01	0,04		
242	0,01	0,09		382	0,02	0,04		
243	0,31	0,45		383	0,14	0,16		
244	0,002	0,01		384	0,02	0,04		
245	0,01	0,02		385	0,13	0,82		
246	0,003	0,05		386	>6,67	>6,67		
247	>20	>20		387	0,10	0,55		
248	0,25	0,53		388	NT	NT		
249	0,12	0,83		389	0,05	0,32		
250	0,05	0,09		390	0,01	0,09		
251	>6,67	1,98		391	NT	NT		
252	0,47	0,45		392	0,12	1,54		
253	0,01	0,01		393	0,05	0,12		
254	0,18	0,10		394	0,17	0,29		

NT = випробування не проводилося

Незважаючи на те що даний винахід був проілюстрований з посиланням на типові і переважні варіанти здійснення винаходу, повинно бути зрозуміло, що даний винахід не обмежується наве-

деним вище докладним описом і визначається прикладеною формулою винаходу, складеною відповідно до принципів патентного права.