



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80120 (13) C2

(51) МПК

C07D 209/12 (2007.01)
C07D 213/30 (2007.01)
C07D 215/14 (2007.01)
C07D 217/16 (2007.01)
C07D 231/12 (2007.01)
C07D 233/54 (2007.01)
C07D 235/12 (2007.01)
C07D 237/08 (2007.01)
C07D 239/26 (2007.01)
C07D 241/12 (2007.01)
C07D 261/18 (2007.01)
C07D 263/32 (2007.01)
C07D 263/56 (2007.01)
C07D 277/24 (2007.01)
C07D 277/64 (2007.01)
C07D 307/80 (2007.01)
C07D 333/16 (2007.01)
C07D 401/06 (2007.01)
C07D 405/06 (2007.01)
C07D 471/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) МІМЕТИКИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

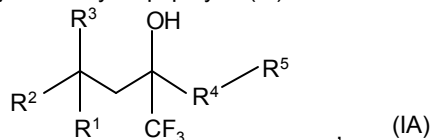
1

2

(21) 20041008648
(22) 21.03.2003
(24) 27.08.2007
(86) PCT/US03/08901, 21.03.2003
(31) 60/367,758
(32) 26.03.2002
(33) US
(31) 60/431,817
(32) 09.12.2002
(33) US
(31) 60/442,404
(32) 24.01.2003
(33) US
(46) 27.08.2007, Бюл. № 13, 2007 р.
(72) Беккалі Юнес, US, Бетагері Радж, US, Гілмор
Томас А., US, Кардозо Маріо Дж., US, Кіррейн То-
мас М., US, Кузміч Деніел, US, Праудфут Джон
Роберт, US, Такахаші Хіденорі, US, Томсон Девід
, US, Ванг Джі, US, Зінделл Рені, US, Харкен Кріс-
тіан Ханке, US, Різер Доріс, US, Разаві Хоссейн,
US
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ,
ІНК., US

(56) US 6323199 B1, 27.11.2001

(57) 1. Сполука формули (IA)



уякій:

R¹ являє собою групу арил або гетероарил, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена група-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою групу C₁-C₅ алкіл, C₂-C₅ алкеніл, C₂-C₅ алкініл, C₃-C₈ циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, C₁-C₅ алкокси, C₂-C₅ алкенілокси, C₂-C₅ алкінілокси, арилокси, ацил, C₁-C₅ алкоксикарбоніл, C₁-C₅ алканойлокси, C₁-C₅ алканойл, ароїл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, C₁-C₅ алкіламінокарбонілокси, C₁-C₅ діалкіламінокарбонілокси, C₁-C₅ алканойламіно, C₁-C₅ алкоксикарбоніламіно, C₁-C₅ алкілсульфоніламіно, аміносурфоніл, C₁-C₅ алкіламіносурфоніл, C₁-C₅ діалкіламіносурфоніл,

(13) C2

(11) 80120

(19) UA

галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро або аміно, у якій атом азоту є необов'язково незалежно моно- або дизаміщеним C_1-C_5 алкілом або арилом; або уреїдо, у якій будь-який атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, вибраними з ряду, який включає метил, метокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано або аміно,

R^2 й R^3 кожен незалежно являє собою водень або C_1-C_5 алкіл, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють C_3-C_8 спіроциклоалкільне кільце;

R^4 являє собою C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл або C_2-C_5 алкініл, кожен їх яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^4 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, гідрокси, галоген, аміно або оксо; і

R^5 являє собою гетероарильну групу, необов'язково незалежно заміщену групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероциклі, арил, гетероарил, C_1-C_5 алкокси, C_2-C_5 алкенілокси, C_2-C_5 алкінілокси, арилокси, ацил, C_1-C_5 алкоксикарбоніл, C_1-C_5 алканойлокси, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, C_1-C_5 алкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 діалкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 алканойламіно, C_1-C_5 алкоксикарбоніламіно, C_1-C_5 алкілсульфоніламіно, аміносульфоніл, C_1-C_5 алкіламіносульфоніл, C_1-C_5 діалкіламіносульфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтіо, нітро або аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно є моно- або дизаміщеним C_1-C_5 алкілом; або уреїдо, у якій кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена від однієї до трьох групами-замісниками, вибраними з ряду, який включає C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 алкокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано, аміно або трифторметил, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

2. Сполука формули (IA) за п. 1, у якій:

R^1 являє собою групу тієніл, феніл, нафтил, дигідробензофураніл, бензофураніл, хроманіл, дигідріндоліл, індоліл, дигідробензотієніл, бензотієніл, бензодіоксоланіл, дигідробензоксазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензпіразоліл, бензімідазоліл, хінолініл, піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, C_2-C_3 алкініл, C_1-C_3 алкокси, C_2-C_3 алкенілокси, C_1-C_3 алканойл, C_1-C_3 алкоксикарбоніл, C_1-C_3 алканойлокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро або C_1-C_3 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з ряду, який включає метил, метокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано або аміно;

R^2 й R^3 кожен незалежно являє собою водень або C_1-C_3 алкіл, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють C_3-C_6 спіроциклоалкільне кільце;

R^4 означає CH_2 ; і

R^5 являє собою імідазоліл, піридил, індоліл, азаіндоліл, діазіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, фуранопіримідиніл, бензотієніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, бензоксазоліл, оксазоліпіридиніл, бензотіазоліл, тіазолопіридиніл, бензімідазоліл, імідазоліпіридиніл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, феніл, C_1-C_3 алкокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1-C_3 алкіламінокарбоніл, C_1-C_3 діалкіламінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, фтор, хлор, бром, оксо, ціано, трифторметил, або C_1-C_3 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, фтору, хлору, броду або трифторметилу, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

3. Сполука формули (IA) за п. 1, у якій:

R^1 являє собою групу феніл, нафтил, піридил, хроманіл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена однією або двома групами-замісниками,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою метил, етил, метокси, етокси, фтор, хлор, бром, гідрокси, трифторметил, трифторметокси або ціано;

R^2 й R^3 кожен незалежно являє собою метил, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють спіроциклопропільне кільце;

R^4 означає CH_2 ; і

R^5 являє собою групу піридил, індоліл, азаіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, тієнопіридиніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою метил, феніл, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, морфолінілкарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано або трифторметил, або таутомер, проліки,

які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

4. Сполука формули (IA) за п. 1, у якій:

R¹ являє собою феніл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожен необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою групу C₁-C₃ алкіл, C₂-C₃ алкеніл, C₂-C₃ алкенілокси, C₁-C₃ алканоліл, C₁-C₃ алкоксикарбоніл, C₁-C₃ алканолілокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або C₁-C₃ алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону; і

R² й R³ кожен незалежно являє собою водень або C₁-C₃ алкіл, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

5. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук:

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(піридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(4-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-піридин-2-ілметилбутил)фенол;
2-(4,5-диметилтіазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,5-диметиллоксазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-бензотіазол-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-фенілбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-бензофуран-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метилбензофуран-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-тіофен-2-ілметилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксибеніл)-5-метил-2-піридин-2-іл-3-трифторметилгексан-3-ол;
5-(5-фтор-2-метоксибеніл)-5-метил-2-піридин-2-іл-3-трифторметилгексан-3-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-метилбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-метилбензотіазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-метилбензоксазол-2-ілметил)бутил]фенол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-метилбензотіазол-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол;
2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піримідин-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(4-метилхінолін-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-феніл-1Н-піразол-3-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-метил-1Н-імідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
метиламід 5-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-3-фенілізоксазол-4-карбонової кислоти;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піразин-2-ілметилпентан-2-ол;
4-(2-алілокси-5-фторфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-бензоксазол-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піридазин-3-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піридин-3-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-метилпіридин-3-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-2-ілметилпентан-2-ол;
4-(4-хлорфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(6-фторпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
6-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]нікотинонітрил;
2-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-(6-хлор-4-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-(5-хлор-7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
4-(3,4-дихлорфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-ізохінолін-1-ілметил-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідроксид-3-ізохінолін-1-ілметил-1,1-диметилбутил)фенол;
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;
складний метиловий ефір 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)-фенол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(4-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 4-(2,6-диметилфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 3-[4,4,4-трифтор-3-гідроксі-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]-фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 складний метиловий ефір 1-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонової кислоти;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(4-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-нітро-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 амід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 диметиламід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 {2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-іл}морфолін-4-ілметанон;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти;
 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонова кислота і
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонова кислота,
 або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.
 6. Сполука за п. 5, яку вибирають із наступних сполук:
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(піридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-фенілбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-бензофуран-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метилбензофуран-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 6-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]нікотинонітрил;
 2-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(6-хлор-4-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(5-хлор-7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-(3,4-дихлорфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
 4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідроксі-3-ізохінолін-1-ілметил-1,1-диметилбутил)фенол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(6-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-(1Н-бензімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(3,4-дифторфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-[4,4,4-трифтор-3-гідроксі-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,6-диметил-1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
4-(3-етил-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-етил-6-[4,4,4-трифтор-3-гідроксі-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
2-[3-(6,7-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
2-(7-хлор-5-трифторметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(3-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-[3-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(3-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідроксі-4-метил-2-трифторметилпентил]-3Н-бензоімідазол-5-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)бутил]фенол;
4-(5-бром-4-фтор-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1H-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[3,2-б]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1H-піроло[3,2-б]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-б]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1H-піроло[2,3-б]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-(2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
4-бром-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл)-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил;

2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-4-беніл-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-(2-гідрокси-4-метил-4-беніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(3-фторбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-(2-гідрокси-4-метил-4-беніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-3-карбонітрил;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(3-фторбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(5-фтор-2-метилбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-бенілпентан-2-ол;
 складний метиловий ефір 2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилбеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-[2-гідрокси-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторбеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(4-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[4-(5-бром-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 4-(2,6-диметилбеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол і
 складний метиловий ефір 1-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонової кислоти,
 або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.
 7. Сполука за п. 6, яку вибирають із наступних сполук:
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилбеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-триформетилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-триформетилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
4-(5-бром-4-фтор-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-триформетилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-(2-феніл-4-метилімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
2-(2-фенілімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-м-толілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-нафталін-2-ілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-о-толілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-п-толілпентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)нафталін-1-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-нафталін-2-іл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-триформетилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;

2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
1-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-3-карбонітрил;
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;
складний метиловий ефір 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбоної кислоти;
1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;

5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 4-(2,6-диметилфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(4-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-нітро-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 амід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 диметиламід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 {2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-іл}морфолін-4-ілметанон;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти;
 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонова кислота і

2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонова кислота,
 або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.
 8. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук:
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(1Н-бензимидазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(5-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(2-бромпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)бутил]фенол;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(6,7-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 4-(3-етил-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

4-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)нафталін-1-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-нафталін-2-іл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-5-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-п-толілпентан-2-ол;
4-хроман-8-іл-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(6-бромхроман-8-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[3,2-б]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-б]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-(2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-3-карбонітрил;

1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
складний метиловий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
4-(2,6-диметилфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
3-[4,4,4-трифтор-3-гідроксі-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(4-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-нітро-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
амід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
диметиламід 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;

{2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-іл}морфолін-4-ілметанон;

складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти і

складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти,

або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

9. Сполука за п. 8, яку вибирають із наступних сполук:

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилбеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)бутил]фенол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
2-[3-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол;
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(3-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилбеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(3-фторбеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
4-(5-бром-4-фтор-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-мета-толілпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-орто-толілпентан-2-ол;

4-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;

1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;

2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;

2-[4-(5-фтор-2-метилбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;

1,1,1-трифтор-4-(2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;

4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;

1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;

4-бром-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;

4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;

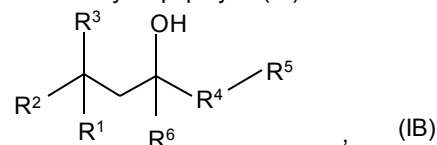
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;

2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-4-беніл-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-(2-гідрокси-4-метил-4-беніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(5-бром-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(4-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-нітро-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 амід 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;

диметиламід 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 {2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-іл}морфолін-4-ілметанон;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти;
 складний метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-6-карбонової кислоти, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

10. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за пп. 1-9 або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки й фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

11. Сполука формули (IB)



у якій:

R^1 являє собою арильну або гетероарильну групу, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена від однієї до трьох групами-замісниками, де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою групу C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, C_1-C_5 алкокси, C_2-C_5 алкенілокси, C_2-C_5 алкінілокси, арилокси, ацил, C_1-C_5 алкоксикарбоніл, C_1-C_5 алканойлокси, C_1-C_5 алканойл, ароїл, амінокарбоніл, C_1-C_5 алкіламінокарбоніл, C_1-C_5 діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, C_1-C_5 алкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 діалкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 алканойламіно, C_1-C_5 алкоксикарбоніламіно, C_1-C_5 алкілсульфоніламіно, аміносульфоніл, C_1-C_5 алкіламіносульфоніл, C_1-C_5 діалкіламіносульфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро або аміно, у якій атом азоту є необов'язково незалежно моно- або дизаміщеним C_1-C_5 алкілом або арилом; або уреїдо, у якій кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, вибраними з ряду, який включає метил, метокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано або аміно, R^2 й R^3 кожен незалежно являє собою C_1-C_5 алкіл; R^4 являє собою C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл або C_2-C_5 алкініл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R^4 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, гідрокси, галоген, аміно або оксо;

R^5 являє собою гетероарильну групу, необов'язково незалежно заміщену групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою групу C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, C_1-C_5 алкокси, C_2-C_5 алкенілокси, C_2-C_5 алкінілокси, арилокси, ацил, C_1-C_5 алкоксикарбоніл, C_1-C_5 алканолікси, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, C_1-C_5 алкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 діалкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 алканоліламіно, C_1-C_5 алкоксикарбоніламіно, C_1-C_5 алкілсульфоніламіно, аміноссульфоніл, C_1-C_5 алкіламіноссульфоніл, C_1-C_5 діалкіламіноссульфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметоксид, нітро або аміно, у якій атом азоту є необов'язково незалежно моно- або дизаміщеним C_1-C_5 алкілом; або уреїдо, у якій кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, вибраними з ряду, який включає C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 алкокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано, аміно або трифторметил; і R^6 являє собою C_1-C_8 алкіл, C_2-C_8 алкеніл, C_2-C_8 алкініл, карбоцикл, гетероцикліл, арил, гетероарил, карбоцикл- C_1-C_8 алкіл, арил- C_1-C_8 алкіл, арил- C_1-C_8 галогеналкіл, гетероцикліл- C_1-C_8 алкіл, гетероарил- C_1-C_8 алкіл, карбоцикл- C_2-C_8 алкеніл, арил- C_2-C_8 алкеніл, гетероцикліл- C_2-C_8 алкеніл або гетероарил- C_2-C_8 алкеніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R^6 незалежно являє собою групу C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_2-C_5 алкініл, C_3-C_8 циклоалкіл, феніл, C_1-C_5 алкокси, фенокси, C_1-C_5 алканолі, ароїл, C_1-C_5 алкоксикарбоніл, C_1-C_5 алканолілокси, амінокарбонілокси, C_1-C_5 алкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 діалкіламінокарбонілокси, амінокарбоніл, C_1-C_5 алкіламінокарбоніл, C_1-C_5 діалкіламінокарбоніл, C_1-C_5 алканоліламіно, C_1-C_5 алкоксикарбоніламіно, C_1-C_5 алкілсульфоніламіно, C_1-C_5 алкіламіноссульфоніл, C_1-C_5 діалкіламіноссульфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, оксо, трифторметил, нітро, аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно моно- або дизаміщений C_1-C_5 алкілом; або уреїдо, у якій кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, причому R^6 не може бути трифторметилом, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

12. Сполука формули (IV) за п. 11, у якій:

R^1 являє собою групу тієніл, феніл, дигідробензофураніл, бензофураніл, дигідроіндоліл, індоліл, дигідробензотієніл, бензотієніл, бензодіоксоланіл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензпіразоліл, бензімідазоліл, хінолініл, піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожна з яких необов'язково незалежно

заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, C_2-C_3 алкініл, C_1-C_3 алкокси, C_2-C_3 алкенілокси, C_1-C_3 алканолі, C_1-C_3 алкоксикарбоніл, C_1-C_3 алканолілокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або C_1-C_3 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, галогену, гідрокси, оксо, ціано або аміно;

R^2 і R^3 кожен незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл;

R^4 означає CH_2 ;

R^5 являє собою групу піридил, індоліл, азаіндоліл, бензофураніл, фуранілпіридиніл, бензотієніл, тієнопіридиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, феніл, C_1-C_3 алкокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1-C_3 алкіламінокарбоніл, C_1-C_3 діалкіламінокарбоніл, гетероциклілкарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано, трифторметил або C_1-C_3 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, фтору, хлору, бром, ціано або трифторметилу; і

R^6 являє собою C_1-C_5 алкіл, C_2-C_5 алкеніл, C_3-C_6 циклоалкіл, феніл, C_3-C_6 циклоалкіл- C_1-C_3 алкіл, феніл- C_1-C_3 алкіл, феніл- C_1-C_3 галогеналкіл, C_3-C_6 циклоалкіл- C_2-C_3 алкеніл, феніл- C_2-C_3 алкеніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R^6 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, C_2-C_3 алкініл, C_1-C_3 алкокси, амінокарбоніл, C_1-C_3 алкіламінокарбоніл, C_1-C_3 діалкіламінокарбоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або C_1-C_3 алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

13. Сполука формули (IV) за п. 11, у якій:

R^1 являє собою тієніл, феніл, піридил, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений однією або двома групами-замісниками, де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою метил, етил, метокси, етокси, фтор, хлор, бром, гідрокси, трифторметил або ціано;

R^2 і R^3 кожен являє собою метил;

R^4 означає CH_2 ;

R^5 являє собою групу піридил, індоліл, азаіндоліл, бензофураніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою метил, феніл, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, морфо-

лінілкарбоніл, фтор, хлор, ціано або трифторметил; і

R⁶ являє собою C₁-C₅ алкіл, C₃-C₆ циклоалкіл, C₃-C₆ циклоалкіл-метил- або бензил, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, де кожна група-замісник радикала R⁶ незалежно являє собою метил, метокси, фтор, хлор, бром, ціано, трифторметил або гідрокси, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

14. Сполука формули (IB) за п. 11, у якій R¹ являє собою тініл, феніл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою C₁-C₃ алкіл, C₂-C₃ алкеніл, C₂-C₃ алкініл, C₁-C₃ алкокси, C₂-C₃ алкенілокси, C₁-C₃ алканойл, C₁-C₃ алкоксикарбоніл, C₁-C₃ алканойлокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або C₁-C₃ алкілтіо, у якій атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону; і

R² й R³ кожен незалежно являє собою C₁-C₃ алкіл, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

15. Сполука за пунктом 11, вибрана з наступних сполук:

2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(1H-індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(1H-індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол;
2-циклогексилметил-1-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклогексилметил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
7-(5-фтор-2-метоксифеніл)-5-(індол-2-ілметил)-7-метилоктан-5-ол;
2-(бензимидазол-2-ілметил)-4-метил-4-(пірол-1-іл)пентан-2-ол;
1-(1H-бензоімідазол-2-іл)-2-циклогексилметил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензимидазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол;
4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-фторметил-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(хінолін-4-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(6-ціано-4-метилиндол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;

2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол;

4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-циклопропіл-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.

16. Сполука за п. 15, яку вибирають із наступних сполук:

2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол;
2-циклогексилметил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензимидазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол;
4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-фторметил-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(хінолін-4-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(6-ціано-4-метилиндол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол і
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-циклопропіл-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.
17. Сполука за п. 16, яку вибирають із наступних сполук:
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензимидазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол;
4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-фторметил-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол і
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол, або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки.
18. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість сполуки за пп. 11-17 або таутомер, проліки, які вибрані зі складних ефірів або амідів, сольват або сіль цієї сполуки й фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

Даний винахід стосується міметиків або лігандів глюкокортикоїдів, способів одержання таких сполук, їх використання у фармацевтичних композиціях, і їх застосування для модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора, лікування

захворювань або хворобливих станів, зв'язаних з функціонуванням глюкокортикоїдного рецептора, у пацієнтів, які потребують такого лікування, і інших видів застосування.

Глюкокортикоїди, клас кортикостероїдів, являють собою ендогенні гормони, які значно впливають на імунну систему й багато систем органів. Вони пригнічують ряд імунних і запальних функцій за допомогою інгібування запальних цитокінів, таких як ІЛ-1 (ІЛ - скор. від інтерлейкін), ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП (ФНП - скор. від фактор некрозу пухлини), за допомогою інгібування метаболітів арахідонової кислоти, включаючи простагландини й лейкотриєни, зниження кількості Т-лімфоцитів і зниження експресії молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, v.94, pp.557-572; P.J. Barnes et al, Trends Pharmacol. Sci., 1993, JA, pp.436-441]. На додаток до цих впливів глюкокортикоїди стимулюють продукування глюкози в печінки й катаболізм білків, беруть участь у встановленні електролітного й водного балансу, знижують абсорбцію кальцію й інгібують функціонування остеобластів.

Наявність протизапальної й імуносупресорної активності в ендогенних глюкокортикоїдів сприяло розвитку досліджень синтетичних похідних глюкокортикоїдів, які включають дексаметазон, преднізон і преднізолон [L. Parente, Glucocorticoids, N. J. Goulding and R. J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp.35-54]. Як було виявлено, ці сполуки можуть широко використовуватися для лікування запальних, імунних й алергічних порушень і розладів, включаючи ревматичні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, юнацький артрит й анкілозуючий спондиліт, дерматологічні захворювання, які включають псоріаз і пемфігус, алергічні порушення й розлади, які включають алергічний риніт, atopічний дерматит і контактний дерматит, легеневі стани, які включають астму й хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), і для лікування інших імунних і запальних захворювань, таких як хвороба Крона, виразковий коліт, системна еритематозний вовчок, аутоімунний хронічний активний гепатит, остеоартрит, тендіт і бурсит [J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding, R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp.161-174]. Ці сполуки також використовують для запобігання відторгнення при трансплантації органів.

На жаль, необхідний терапевтичний ефект глюкокортикоїдів супроводжує ряд небажаних побічних ефектів, деякі з яких можуть бути важкими й небезпечними для життя. Такі побічні ефекти включають зміни рідинного й електролітного балансу, набряк, збільшення ваги, гіпертензію, м'язову слабкість, розвиток або загострення цукрового діабету й остеопороз. Таким чином, існує особлива необхідність у сполуках, які мали би менші побічні ефекти, але зберігали б сильну протизапальну дію, що особливо необхідно для лікування хронічних захворювань.

На клітинному рівні медіатором впливу глюкокортикоїдів служить глюкокортикоїдний рецептор [R.H. Oakley, J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding, R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, pp.55-80]. Глюкокортикоїдний рецептор є представником класу структурно споріднених внутрішньоклітинних рецепторів, які при взаємодії з лігандом можуть виконувати функцію фактора

транскрипції, який впливає на експресію генів [R. M. Evans, Science, 1988, 240, pp.889-895]. Інші члени сімейства стероїдних рецепторів включають рецептори мінералокортикоїду, прогестерону, естрогену й андрогену. На додаток до вказаних вище ефектів глюкокортикоїдів гормони, які впливають на це сімейство рецепторів, мають значний вплив на гомеостаз в організмі, метаболізм мінеральних речовин, реакцію на стрес і формування статевих ознак: [Glucocorticoids, N.J. Goulding and R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001], включений в даний опис у повному обсязі як посилання, для більш повної характеристики попереднього рівня техніки.

Запропоновано молекулярний механізм, який пояснює корисну протизапальну дію й наявність небажаних побічних ефектів [наприклад, S. Heck et al, EMBO J, 1994, v.17, pp 4087-4095; H.M. Reichardt et al., Cell, 1998, 93, pp.531-541; F. Tronche et al, Curr. Opin. in Genetics and Dev., 1998, v.8, pp.532-538]. Як вважають, багато метаболічних і кардіоваскулярних побічних ефектів є наслідком процесу, який називається трансактивацією. У процесі трансактивації за транслокацією зв'язаного з лігандом глюкокортикоїдного рецептора до ядер відбувається зв'язування з елементами відгуку на глюкокортикоїд (GREs - скор. від англ. glucocorticoid response elements) у промотуючій ділянці генів, зв'язаних із проявом побічного ефекту, наприклад, таких як фосфоенолпіруваткарбоксиназа (PEPCK - скор. від англ. phosphoenolpyruvate carboxy kinase), у випадку підвищеного продукування глюкози. Результатом є підвищення швидкості транскрипції цих генів, що, як вважають, приводить, в остаточному підсумку, до побічних ефектів, які спостерігаються. Вважають, що протизапальна дія є наслідком протікання процесу, який називається трансрепресією. Як правило, трансрепресія являє собою процес, незалежний від зв'язування із ДНК, що є результатом інгібування каскадів реакцій, медіаторами яких є NF- κ B й AP-1, що приводить до регулювання у зворотному напрямку багатьох запальних й імунних медіаторів. На додаток до цього відзначають, що ряд побічних ефектів, які спостерігаються, може бути наслідком перехресної реакційної здатності доступних у певний момент глюкокортикоїдів й інших стероїдних рецепторів, зокрема, рецепторів мінералокортикоїду й прогестерону.

Таким чином, може бути можливим виявлення таких лігандів глюкокортикоїдного рецептора, які високоселективні, і, після зв'язування, можуть роз'єднати протікання каскадів реакцій трансактивації й трансрепресії, що дозволить одержати терапевтичні агенти з меншими побічними ефектами. Описано систему методик аналізу, які використовуються для оцінки впливу на трансактивацію й трансрепресію [наприклад, див. С.М. Bamberger, H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3), pp.6-9]. Селективність по відношенню до глюкокортикоїдного рецептора може бути встановлена порівнянням спорідненості зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором у порівнянні зі спорідненістю зв'язування з іншими рецепторами

сімейства стероїдних рецепторів, включаючи вказані вище рецептори.

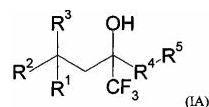
Глюкокортикоїди також стимулюють продукування глюкози в печінці при протіканні процесу, який називається глюконеогенезом, вважають, що медіаторами цього процесу є акти трансактивації. Підвищене продукування глюкози може приводити до загострення діабету типу II, тому сполука, яка селективно інгібує продукування глюкози, медіатором якого є глюкокортикоїд, може бути в цьому випадку терапевтично корисною [J.E. Freidman et al, J. Biol. Chem., 1997, 272, pp.31475-31481].

У науковій і патентній літературі описані нові ліганди глюкокортикоїдного рецептора. Наприклад, в опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 99/33786], розкриті похідні трифенілпропанаміду, які можуть бути використані для лікування запальних захворювань. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 00/66522], описані нестероїдні сполуки як селективні модулятори глюкокортикоїдного рецептора, які можуть бути корисні для лікування метаболічних і запальних захворювань. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 99/41256], описані тетрациклічні модулятори глюкокортикоїдного рецептора, які можуть бути корисні для лікування імунних, аутоімунних і запальних захворювань. У [патенті США №5688810] описані різні нестероїдні сполуки як модулятори глюкокортикоїдного й інших стероїдних рецепторів. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 99/63976], описані нестероїдні глюкокортикоїдні антагоністи, селективні відносно впливу на печінку, які мають потенційну можливість використання для лікування діабету. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 00/32584], розкриті нестероїдні сполуки, які мають протизапальну активність з розділенням проявів протизапального й метаболічного ефектів. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 98/54159], описані нестероїдні циклічно заміщені ациланіліди із змішаною гестагенною й андрогенною активністю. У [патенті США 4880839] описані ациланіліди, які мають активність відносно настання або збереження вагітності, а в [заявці EP 253503] розкриті ациланіліди з антиандрогенними властивостями. В опублікованій [заявці РСТ, номер публікації WO 97/27852], описані аміді, які є інгібіторами фарнезил-протеїнтрансферази.

Як було встановлено, сполуки, які взаємодіють із глюкокортикоїдним рецептором при проведенні дослідження зв'язування, можуть бути агоністами або антагоністами. Властивості агоніста, які проявляють сполукою, можуть бути оцінені при проведенні дослідження трансактивації або транскрипції, описаних вище. Беручи до уваги ефективність, яку проявляють доступні глюкокортикоїдні лікарські засоби у відношенні запальних й імунних захворювань, і, враховуючи відповідні побічні ефекти, зберігається необхідність у створенні нових агоністів глюкокортикоїдного рецептора, які мають селективність відносно інших членів сімейства стероїдних рецепторів і різну трансактиваційну і транскрипційну активність. Альтернативно може бути виявлено, що сполуки мають антагоністичну активність. Як вказувалося вище, глюкокор-

тикоїди стимулюють продукування глюкози в печінці. Підвищене продукування глюкози, індуковане надлишком глюкокортикоїду, може загострити протікання діабету або ініціювати латентний діабет. Таким чином, ліганд глюкокортикоїдного рецептора, що, як виявлено, є антагоністом, може бути корисний у тому числі й для лікування або профілактики діабету.

Даний винахід стосується сполук формули (IA):



уякій:

R^1 являє собою арильну або гетероарильну групу, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою групу $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкенілокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкінілокси, арилокси, ацил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойлокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойл, ароїл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілсульфоніламіно, аміносильфоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламіносильфоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламіносильфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро або аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно моно- або дизаміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом або арилом; або уреїдо, де кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом; або $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена від однієї до трьох групами-замісниками, вибраними з метилу, метокси, галогену, гідрокси, оксо, ціано або аміно,

R^2 й R^3 кожен незалежно означає водень або $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють $\text{C}_3\text{-C}_9$ спіроциклоалкільне кільце;

R^4 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл або $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^4 незалежно являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, гідрокси, галоген, аміно або оксо; і

R^5 являє собою гетероарильну групу, необов'язково незалежно заміщену групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою групу $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкенілокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкінілокси, арилокси, ацил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойлокси, амінокарбоніл,

алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, C_1-C_5 алкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 діалкіламінокарбонілокси, C_1-C_5 алканойламіно, C_1-C_5 алкоксикарбоніламіно, C_1-C_5 алкілсульфоніламіно, аміносульфоніл, C_1-C_5 алкіламіносульфоніл, C_1-C_5 діалкіламіносульфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтіо, нітро або аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно моно- або дизаміщений C_1-C_5 алкілом; або уреїдо, де кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений C_1-C_5 алкілом; або C_1-C_5 алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена від однієї до трьох групами-замісниками, вибраними з C_1-C_3 алкілу, C_1-C_3 алкокси, галогену, гідрокси, оксо, ціано, аміно або трифторметилу,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Відповідно до іншого аспекту даний винахід включає сполуки формули (IA), у якій:

R^1 являє собою групу тієніл, феніл, нафтил, дигідробензофураніл, бензофураніл, хроманіл, дигідроіндоліл, індоліл, дигідробензотієніл, бензотієніл, бензодіоксоланіл, дигідробензоксазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензпіразоліл, бензімідазоліл, хінолініл, піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою групу C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, C_2-C_3 алкініл, C_1-C_3 алкокси, C_2-C_3 алкенілокси, C_1-C_3 алканойл, C_1-C_3 алкоксикарбоніл, C_1-C_3 алканойлокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро, або C_1-C_3 алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано або аміно;

R^2 й R^3 кожен незалежно означає водень або C_1-C_3 алкіл, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють C_3-C_6 спіроциклоалکیلне кільце;

R^4 являє собою CH_2 ; і

R^5 являє собою групу імідазоліл, піридил, індоліл, азаіндоліл, діазіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, фуранопіримідиніл, бензотієніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, бензоксазоліл, оксазоліпіридиніл, бензотіазоліл, тіазолопіридиніл, бензімідазоліл, імідазоліпіридиніл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, феніл, C_1-C_3 алкокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, C_1-C_3 алкіламінокарбоніл, C_1-C_3 діалкіламінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано,

трифторметил або C_1-C_3 алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, фтору, хлору, броду, оксо або трифторметилу,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Ще один аспект даного винаходу включає сполуки формули (IA), у якій:

R^1 являє собою тієніл, феніл, нафтил, піридил, хроманіл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений однією або двома групами-замісниками,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою метил, етил, метокси, етокси, фтор, хлор, бром, гідрокси, трифторметил, трифторметокси або ціано;

R^2 й R^3 кожен незалежно означає метил, або R^2 й R^3 разом з атомом вуглецю, до якого вони звичайним чином приєднані, утворюють спіроциклопропільне кільце;

R^4 являє собою CH_2 ; і

R^5 являє собою піридил, індоліл, азаіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, тієнопіридиніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, хінолініл або ізохінолініл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою метил, феніл, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл, морфолінілкарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано або трифторметил,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Ще один аспект даного винаходу включає сполуки формули (IA), у якій:

R^1 являє собою феніл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою C_1-C_3 алкіл, C_2-C_3 алкеніл, C_2-C_3 алкініл, C_1-C_3 алкокси, C_2-C_3 алкенілокси, C_1-C_3 алканойл, C_1-C_3 алкоксикарбоніл, C_1-C_3 алканойлокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або C_1-C_3 алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону; і

R^2 й R^3 кожен незалежно означає водень або C_1-C_3 алкіл,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Відповідно до ще одного варіантів здійснення даного винаходу групи-замісники радикала R^1 у кількості від однієї до трьох у сполуках формули (IA) незалежно являють собою C_1-C_3 алкіламіно або C_1-C_3 діалкіламіно.

Нижче наведені типові сполуки формули (IA) згідно із даним винаходом:

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(піридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(6-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(4-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-піридин-2-ілметилбутил)фенол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
2-(4,5-диметилтіазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-(4,5-диметилізоксазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-метилпіридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-бензотіазол-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-фенілбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-ол	



Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-метилбензотіазол-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-метилбензоксазол-2-ілметил)бутил]фенол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-метилбензотіазол-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол	
2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-метил-4-фенілпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-піримідин-4-ілметилпентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(4-метилхінолін-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-феніл-1H-піразол-3-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-метил-1H-імідазол-2-ілметил)пентан-2-ол	
метиламід 5-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-3-фенілізоксазол-4-карбонової кислоти	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піразин-2-ілметилпентан-2-ол	
4-(2-алілокси-5-фторфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-бензооксазол-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піридазин-3-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-піридин-3-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-метилпіридин-3-ілметил)пентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-2-ілметилпентан-2-ол	
4-(4-хлорфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-піридин-2-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(6-фторпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
6-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-нікотинітрил	
2-(1H-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
2-(6-хлор-4-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-(5-хлор-7-фтор-1H-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
4-(3,4-дихлорфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-ізохінолін-1-ілметил-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол	
4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-ізохінолін-1-ілметил-1,1-диметилбутил)фенол	
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-(1H-бензімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(3-фторбеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол	
4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол	
4-(3,4-дифторбеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-5-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-оксипіридин-4-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
4-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1H-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-2-(5-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(5-метил-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
2-бензімідазол-1-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-оксипіридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-хлорбензімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-фторпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-бромпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(7-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(4-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-хінолін-4-іл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(7-трифторметил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(7-метил-1H-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-трифторметил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-хінолін-4-ілметил-3-[1-(2-трифторметоксибеніл)циклопропіл]пропан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-трифторметил-1H-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-(5-хлор-6-фтор-1H-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-3-[1-(5-фтор-2-метоксибеніл)циклопропіл]-2-(1H-індол-2-ілметил)пропан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(4-метил-1H-індол-2-ілметил)бутил]фенол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1H-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол	
1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1H-бензоімідазол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-(6,7-дифтор-1H-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-(3-етил-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
3-[1-(2,5-дифторбеніл)циклопропіл]-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)пропан-2-ол	
1,1,1-трифтор-3-[1-(4-фторбеніл)циклопропіл]-2-(1H-індол-2-ілметил)пропан-2-ол	
2-етил-6-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(6-фтор-4-метил-1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-(4,6-диметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
4-(3-етил-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
2-етил-6-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол	
2-[3-(6,7-дифтор-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол	
2-(7-хлор-5-трифторметил-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-(5,7-диметил-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(3-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-[3-(5,7-диметил-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфенол	
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(3-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(7-метил-1 <i>H</i> -бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-3 <i>H</i> -бензоімідазол-5-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)бутил]фенол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
4-(5-бром-4-фтор-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
2-(6-хлор-4-метил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
2-(2-феніл-4-метилімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
2-(2-фенілімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(7-фтор-4-метил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4- <i>мета</i> -толїлпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-нафталін-2-ілпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4- <i>орто</i> -толїлпентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4- <i>пара</i> -толїлпентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)нафталін-1-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-нафталін-2-іл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-7-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]нафталін-1-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4- <i>пара</i> -толїлпентан-2-ол	
4-хроман-8-іл-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
4-(6-бромхроман-8-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2- <i>b</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[3,2- <i>b</i>]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>b</i>]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-4-(3-фторбеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фторбеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-4-метилхінолін-8-іл)-4-(4-фторбеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол	
Найменування сполуки	Структура сполуки
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
4-бром-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол	
2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
2-[4-(3-фторбеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол	
1-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол	
метиловий ефір 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонової кислоти	
1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1 <i>H</i> -піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол	
2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	

Найменування сполуки	Структура сполуки
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-2-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол	
1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол	
5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)бутил]фенол	
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[3,2- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	
3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(4-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(5-трифторметил-1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонітрил	
метилевий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонової кислоти	
метилевий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-5-карбонової кислоти	
4-(2,6-диметилфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол	
3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1 <i>H</i> -індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол	
метилевий ефір 1-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1 <i>H</i> -індол-3-карбонової кислоти	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]-[2-трифторметилпіридин]-2-ілметил)бутил]фенол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]-[3-метилпіридин]-2-ілметил)бутил]фенол	
4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1 <i>H</i> -піроло[2,3- <i>c</i>]-[2-фторпіридин]-2-ілметил)бутил]фенол	
2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1 <i>H</i> -індол-6-карбонітрил	

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-[4-(5-бром-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1H-індол-6-карбонітрил	
2-[4-(4-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-5-карбонітрил	
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-нітро-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол	
амід 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-5-карбонової кислоти	
диметиламід 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-5-карбонової кислоти	
{2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-5-іл}морфолін-4-ілметанон	
метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-6-карбонової кислоти	
Найменування сполуки	Структура сполуки
метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-6-карбонової кислоти	
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-6-карбонова кислота	
2-[4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1H-індол-6-карбонова кислота	

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Переважаючі сполуки формули (IA) включають наступні сполуки:

- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(піридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-фенілбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
- 2-бензофуран-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метилбензофуран-2-ілметил)пентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(3-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
- 6-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]нікотинітрил;
- 2-(1H-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 2-(6-хлор-4-трифторметилпіридин-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 2-(5-хлор-7-фтор-1H-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 4-(3,4-дихлорфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфеніл;
- 4-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-ізохінолін-1-ілметил)-1,1-диметилбутилфеніл;
- 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(6-метил-1H-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
- 2-(1H-бензimidazol-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
- 4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
- 4-(3,4-дифторфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 4-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1H-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]феніл;
- 1,1,1-трифтор-2-(5-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(5-метил-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
- 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1H-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 метиловий ефір 1-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонової кислоти, або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.
 Більш переважні сполуки (ІА) включають наступні сполуки:
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфеніл;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(1Н-бензімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]феніл;
 1,1,1-трифтор-2-(5-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-бромпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)бутил]феніл;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]феніл;
 1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(6,7-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 4-(3-етил-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 2-етил-6-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)феніл;
 2-етил-6-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]феніл;
 2-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 2-[3-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфеніл;
 1,1,1-трифтор-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(3-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)феніл;
 4-(5-бром-4-фтор-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-(2-феніл-4-метилімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 2-(2-фенілімідазол-1-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;



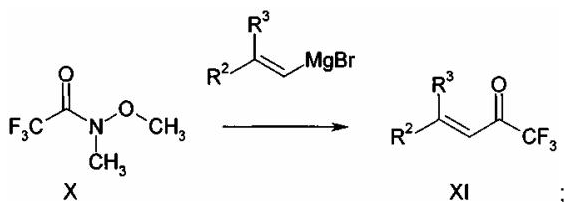
(б) взаємодію діолу формули (III) в умовах, які підходять для проведення окисного відщиплення, з одержанням при цьому кетону формули (IV)



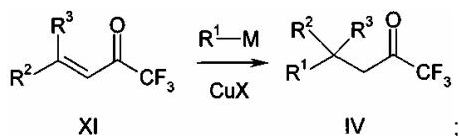
(в) взаємодію кетону формули (IV) з підходящим металоорганічним реагентом $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$, у якому М означає Li або MgX, і Х являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому сполуки формули (IA)



(а') взаємодію трифторацетаміду формули (X) з вінілмагнійбромідом, який містить радикали R^2 й R^3 , у підходящому розчиннику з одержанням при цьому трифторметиленону формули (XI)

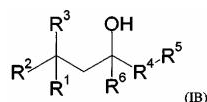


(б') взаємодію трифторметиленону формули (XI) з підходящим мідьорганічним реагентом, отриманим з металоорганічного реагенту $\text{R}^5\text{R}^4\text{M}$, у якому М означає Li або MgX, і солі міді CuX , у якій Х являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому кетону формули (IV)



і проведення стадії (в) таким чином, як вказано вище.

Даний винахід також стосується одержання сполук формули (IB)



у якій:

R^1 являє собою арильну або гетероарильну групу, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^1 незалежно являє собою $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_5$

алкініл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкенілокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкінілокси, арилокси, ацил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойлокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойл, ароїл, амінокарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламінокарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілсульфоніламіно, аміносальфоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламіносальфоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламіносальфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, нітро або аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно моно- або дизаміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом або арилом; або уреїдо, де кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом; або $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^1 необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, вибраними з метилу, метокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано, або аміно,

R^2 й R^3 кожен незалежно означає $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл;

R^4 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, або $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^4 незалежно являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, гідрокси, галоген, або оксо;

R^5 являє собою гетероарильну групу, необов'язково незалежно заміщену групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R^5 незалежно являє собою $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкініл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкіл, гетероцикліл, арил, гетероарил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкенілокси, $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкінілокси, арилокси, ацил, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойлокси, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, амінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламінокарбонілокси, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алканойламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкоксикарбоніламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілсульфоніламіно, $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкіламіносальфоніл, $\text{C}_1\text{-C}_5$ діалкіламіносальфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, трифторметокси, трифторметилтіо, нітро або аміно, у якій атом азоту необов'язково незалежно моно- або дизаміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом; або групу уреїдо, де кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілом; або групу $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R^5 необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох, вибраними з ряду, який включає $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, галоген, гідрокси, оксо, ціано, аміно або трифторметил; і

R^6 являє собою $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкініл, карбоцикл, гетероцикліл, арил, гетероарил, карбоцикл- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, арил- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, арил- $\text{C}_1\text{-C}_8$ галогеналкіл, гетероцикліл- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, гетероарил- $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкіл, карбоцикл- $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл, арил- $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл, гетероцикліл- $\text{C}_2\text{-C}_8$ алкеніл

або гетероарил-С₂-С₈ алкеніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R⁶ незалежно являє собою С₁-С₅ алкіл, С₂-С₅ алкеніл, С₂-С₅ алкініл, С₃-С₈ циклоалкіл, феніл, С₁-С₅ алкокси, фенокси, С₁-С₅ алканоліл, ароіл, С₁-С₅ алкоксикарбоніл, С₁-С₅ алканоліокси, амінокарбонілокси, С₁-С₅ алкіламінокарбонілокси, С₁-С₅ діалкіламінокарбонілокси, С₁-С₅ алкіламінокарбоніл, С₁-С₅ діалкіламінокарбоніл, С₁-С₅ алканоліламіно, С₁-С₅ алкоксикарбоніламіно, С₁-С₅ алкілсульфоніламіно, С₁-С₅ алкіламіносурфоніл, С₁-С₅ діалкіламіносурфоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, оксо, трифторметил, нітро, аміно, де атом азоту є необов'язково незалежно моно- або дизаміщеним С₁-С₅ алкілом; або уреїдо, де кожен атом азоту необов'язково незалежно заміщений С₁-С₅ алкілом; або С₁-С₅ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

причому R⁶ не може являти собою трифторметил, або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Інший варіант здійснення даного винаходу включає сполуки формули (ІВ), у якій:

R¹ являє собою тієніл, феніл, нафтил, дигідробензофураніл, бензофураніл, хроманіл, дигідріндоліл, індоліл, дигідробензотієніл, бензотієніл, бензодіоксоланіл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензпіразоліл, бензімідазоліл, хінолініл, піридиніл, піримідиніл або піразиніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою С₁-С₃ алкіл, С₂-С₃ алкеніл, С₂-С₃ алкініл, С₁-С₃ алкокси, С₂-С₃ алкенілокси, С₁-С₃ алканоліл, С₁-С₃ алкоксикарбоніл, С₁-С₃ алканоліокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або С₁-С₃ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R¹ необов'язково незалежно заміщена групами-замісниками, вибраними з метилу, метокси, галогену, гідрокси, оксо, ціано або аміно;

R² і R³ кожен незалежно означає С₁-С₃ алкіл;

R⁴ являє собою СН₂;

R⁵ являє собою групу імідазоліл, піридил, індоліл, азаіндоліл, діазіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, фуранопіримідиніл, бензотієніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, бензоксазоліл, оксазоліпіридиніл, бензотіазоліл, тіазолопіридиніл, бензімідазоліл, імідазоліпіридиніл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких незалежно заміщена групами-замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R⁵ незалежно являє собою С₁-С₃ алкіл, С₂-С₃ алкеніл, феніл, С₁-С₃ алкокси, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, С₁-С₃ алкіламінокарбоніл, С₁-С₃ діалкіламінокарбоніл, гетероциклікарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано, трифторметил або С₁-С₃ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

де кожна група-замісник радикала R⁵ необов'язково незалежно заміщена групою-замісником, вибраною з метилу, метокси, фтору, хлору, броду або трифторметилу; і

R⁶ являє собою С₁-С₅ алкіл, С₂-С₅ алкеніл, С₃-С₆ циклоалкіл, феніл, С₃-С₆ циклоалкіл-С₁-С₃ алкіл, феніл-С₁-С₃ алкіл, феніл-С₁-С₃ галогеналкіл, С₃-С₆ циклоалкіл-С₂-С₃ алкеніл, феніл-С₂-С₃ алкеніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами замісниками у кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R⁶ незалежно являє собою С₁-С₃ алкіл, С₂-С₃ алкеніл, С₂-С₃ алкініл, С₁-С₃ алкокси, амінокарбоніл, С₁-С₃ алкіламінокарбоніл, С₁-С₃ діалкіламінокарбоніл, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро, або С₁-С₃ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Ще один аспект даного винаходу включає сполуки формули (ІВ), у якій:

R¹ являє собою тієніл, феніл, нафтил, піридил, хроманіл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений однією або двома групами-замісниками,

де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою метил, етил, метокси, етокси, фтор, хлор, бром, гідрокси, трифторметил або ціано;

R² і R³ кожний означає метил;

R⁴ означає СН₂;

R⁵ являє собою групу піридил, індоліл, азаіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, тієнопіридиніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, хінолініл або ізохінолініл, кожна з яких необов'язково незалежно заміщена групами замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R⁵ незалежно являє собою метил, феніл, метоксикарбоніл, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламіноамінокарбоніл, морфолінілкарбоніл, фтор, хлор, бром, ціано, або трифторметил; і

R⁶ являє собою С₁-С₅ алкіл, С₃-С₆ циклоалкіл, С₃-С₆ циклоалкіл-метил-або бензил, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R⁶ незалежно являє собою метил, метокси, фтор, хлор, бром, ціано, трифторметил, або гідрокси,

або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Ще один аспект даного винаходу включає сполуки формули (ІВ), у якій:

R¹ являє собою феніл, дигідробензофураніл або бензофураніл, кожний з яких необов'язково незалежно заміщений групами замісниками в кількості від однієї до трьох,

де кожна група-замісник радикала R¹ незалежно являє собою С₁-С₃ алкіл, С₂-С₃ алкеніл, С₂-С₃ алкініл, С₁-С₃ алкокси, С₂-С₃ алкенілокси, С₁-С₃ алканоліл, С₁-С₃ алкоксикарбоніл, С₁-С₃ алканоліокси, галоген, гідрокси, карбокси, ціано, трифторметил, нітро або С₁-С₃ алкілтіо, де атом сірки необов'язково окислений до сульфоксиду або сульфону,

в'язково окислений до сульфоксиду або сульфону;
і

R^2 й R^3 кожен незалежно означає C_1 - C_3 алкіл, або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Згідно із ще одним аспектом даного винаходу від однієї до трьох груп-замісників радикала R^1 у сполуках формули (ІВ) незалежно являють собою C_1 - C_3 алкіламіно або C_1 - C_3 діалкіламіно.

Типовими сполуками формули (ІВ) згідно із даним винаходом є наведені нижче сполуки:

Найменування сполуки	Структура сполуки
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(1H-індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол	
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(1H-індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол	
2-циклогексилметил-1-(4,6-диметилпіридин-2-іл)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
2-циклогексилметил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
7-(5-фтор-2-метоксифеніл)-5-(1H-індол-2-ілметил)-7-метилоктан-5-ол	
2-(бензimidазол-2-ілметил)-4-метил-4-(пірол-1-іл)пентан-2-ол	
1-(1H-бензоimidазол-2-іл)-2-циклогексилметил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол	
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензimidазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол	

Найменування сполуки	Структура сполуки
4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-фторметил-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(хінолін-4-іл)-4-метилпентан-2-ол	
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(6-ціано-4-метилиндол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол	
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол	
4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-циклопропіл-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол	
або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.	

Переважні сполуки формули (ІВ) включають наступні сполуки:

2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол;
1-циклогексил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензimidазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол;
4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-фторметил-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-Дигідробензофуран-7-іл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(хінолін-4-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(6-ціано-4-метилиндол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол;
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол;
і

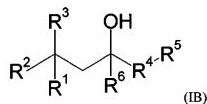
4-(5-бром-2,3-Дигідробензофуран-7-іл)-2-циклопропіл-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол,
або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Більш переважні сполуки формули (ІВ) включають наступні сполуки:

2-циклопропіл-4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1-(1H-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол; і
2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол;

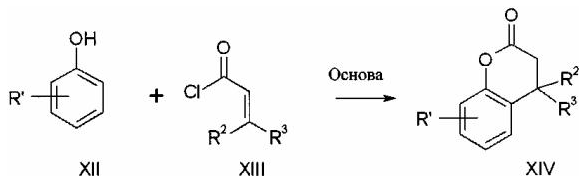
або таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки.

Крім того, даний винахід стосується способів одержання сполуки формули (IB). Один з них - спосіб одержання сполуки формули (IB)

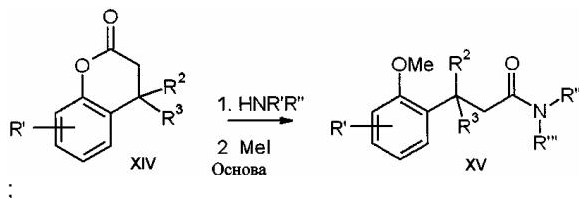


у якій R¹ являє собою необов'язково заміщену 2-метоксифенільну групу, і R², R³, R⁴, R⁵ й R⁶ є такими, як визначено вище, спосіб включає:

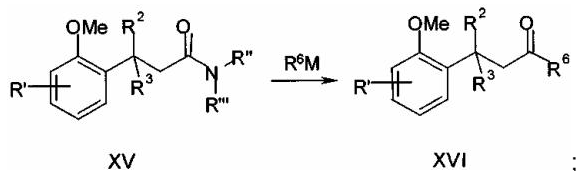
(а) взаємодію необов'язково заміщеного фенолу формули (XII) з акрилоїлхлоридом формули (XIII) у присутності підходящої основи з наступною циклізацією проміжної сполуки - складного ефіру при обробці підходящою кислотою Л'юїса з одержанням при цьому лактону формули (XIV)



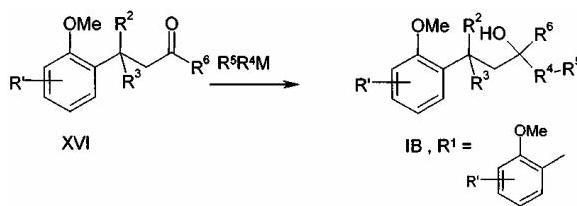
(б) взаємодію лактону формули (XIV) з підходящим аміном HNR¹, з наступною обробкою проміжної сполуки - фенолу метилйодидом у присутності підходящої основи з одержанням при цьому аміду формули (XV)



(в) взаємодію аміду формули (XV) з підходящим металоорганічним реагентом R⁵R⁴M, де М означає Li або MgX, і X являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому кетону формули (XVI)

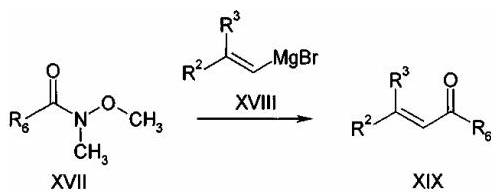


(г) взаємодію кетону формули (XVI) з підходящим металоорганічним реагентом R⁵R⁴M, де М означає Li або MgX, і X являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому сполуки формули (IB)

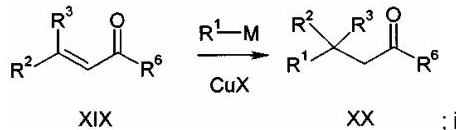


Інший спосіб одержання сполуки формули (IB) включає:

(а') взаємодію аміду формули (XVII) з вінілмагнійбромідом, який містить радикали R² й R³, який відповідає формулі (XVIII) у підходящому розчиннику з одержанням при цьому енону формули (XIX)



(б') взаємодію енону формули (XIX) з підходящою мідьорганічним реагентом, отриманим з металоорганічного реагенту R¹M, у якому М означає Li або MgX, і солі міді CuX, де X являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому кетону формули (XX)



в') взаємодію кетону формули (XX) з підходящим металоорганічним реагентом R⁵R⁴M, де М означає Li або MgX, і X являє собою Cl, Br або I, у підходящому розчиннику з одержанням при цьому сполуки формули (IB)



Відповідно до іншого варіанта сполуки, які є предметом даного винаходу, вводять до складу фармацевтичних композицій, які включають ефективну кількість, переважно фармацевтично ефективну кількість, сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки й фармацевтично прийнятний наповнювач або носій.

Даний винахід також стосується способу модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора в пацієнта, спосіб включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки.

Крім того, даний винахід стосується способу лікування захворювання або хворобливого стану,

медіатором якого є функціонування глюкокортикоїдного рецептора, у пацієнта, який потребує такого лікування, спосіб включає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтично прийнятної сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки.

Додатково даний винахід також включає спосіб лікування захворювання або хворобливого стану, вибраного із групи, яка включає діабет типу II, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, гіпертензію, артеріосклероз, неврологічні захворювання, пухлини наднирників і гіпофіза й глаукому, у пацієнта, який потребує такого лікування, спосіб включає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтично прийнятної сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки.

Даний винахід також стосується способу лікування захворювання, яке характеризується протіканням запального, алергічного або проліферативного процесу, у пацієнта, який потребує такого лікування, спосіб включає введення пацієнтові ефективної кількості фармацевтично прийнятної сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки. Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу захворювання, яке характеризується протіканням запального, алергічного або проліферативного процесу, вибирають із наступної групи: (i) захворювання легень; (ii) ревматичні захворювання або аутоімунні захворювання, або захворювання суглобів; (iii) алергічні захворювання; (iv) захворювання кровоносних судин; (v) дерматологічні захворювання; (vi) захворювання нирок; (vii) захворювання печінки; (viii) шлунково-кишкові захворювання; (ix) проктологічні захворювання; (x) захворювання очей; (xi) захворювання вуха, горла й носа (ЛОР-захворювання); (xii) неврологічні захворювання; (xiii) захворювання крові; (xiv) пухлини; (xv) ендокринні захворювання; (xvi) захворювання, зв'язані із трансплантацією органів або тканин, і захворювання, зв'язані з відторгненням трансплантата (реакція «трансплантат проти хазяїна»); (xvii) складні шоківі стани; (xviii) замісна терапія; і (xix) біль запального генезу.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення даного винаходу захворювання, яке характеризується протіканням запального, алергічного або проліферативного процесу, вибирають із наступної групи: діабет типу I, остеоартрит, синдром Гайєна-Барре (гострий первинний ідіопатичний полірадикулоневрит), рестеноз після черешкової трансплюмінальної ангіопластики, хвороба Альцгеймера, гострий й хронічний біль, атеросклероз, реперфузійні травми, захворювання, зв'язані з резорбцією кістки, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, термічне uszkodження, множинні uszkodження органів внаслідок травми, гострий гнійний менінгіт, некротизуючий ентероколіт і синдроми, зв'язані з гемодіалізом, лейкофорезом і трансфузією гранулоцитів.

Крім того, даний винахід стосується способів лікування захворювань або хворобливих станів, вказаних вище, у пацієнта, який потребує такого

лікування, способи включають послідовне або одночасне введення пацієнтові

(а) ефективної кількості фармацевтично прийнятної сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки, і

(б) фармацевтично прийнятної глюкокортикоїду.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб аналізу функціонування глюкокортикоїдного рецептора в досліджуваному зразку, який включає: (а) контактування зразка з вибраною кількістю сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки; і (б) детектування кількості сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки, зв'язаного із глюкокортикоїдними рецепторами в досліджуваному зразку. Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу в сполуку згідно із даним винаходом або в таутомер, проліки, сольват або сіль цієї сполуки вводять мітку з використанням детектованого маркера, вибраного з наступного ряду: радіоактивна мітка, флуоресцентна мітка, хемілюмінесцентна мітка, хромофор і спінова мітка.

Даний винахід також стосується способу побудови карти розподілу глюкокортикоїдного рецептора в зразку або в організмі пацієнта, спосіб включає: (а) контактування зразка або введення пацієнтові сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки, що має детектовану мітку; (б) детектування розподілу в просторі й кількості сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки, що містить детектовану мітку й зв'язаної із глюкокортикоїдними рецепторами у досліджуваному зразку або в організмі пацієнта з використанням засобів для одержання карти розподілу; і (в) побудову карти просторового розподілу й кількості сполуки, яка є предметом даного винаходу, або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки, що містить детектований маркер, зв'язаний із глюкокортикоїдними рецепторами в зразку. Відповідно до переважного варіанта здійснення даного винаходу побудову карти розподілу здійснюють методом, вибраним з радіосцинтиграфії, побудови розподілу в просторі методом ядерного магнітного резонансу (метод МРР), комп'ютерної томографії (КТ-сканування) або позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Даний винахід також дозволяє одержати набір для діагностичного дослідження *in vitro* функціонування глюкокортикоїдного рецептора в зразку, набір включає: (а) діагностично ефективну кількість сполуки згідно із даним винаходом або таутомеру, проліків, сольвату або солі цієї сполуки; і (б) інструкції з використання діагностичного набору.

Використовувані терміни й умовні позначення

Терміни, яким не дане спеціальне тлумачення в тексті заявки, використовуються в тому звичайному значенні, у якому їх застосовує фахівець у даній галузі техніки, з урахуванням розкриття винаходу й тексту заявки. При використанні в описі й у доданих формулі винаходу, якщо не вказано інше,

наведені нижче терміни мають вказане значення й використовуються вказані нижче умовні позначення.

А. Хімічна номенклатура, терміни й умовні позначення

Для груп, радикалів або фрагментів, вказаних нижче, кількість атомів вуглецю часто вказується перед назвою групи, наприклад, C_1 - C_{10} алкіл означає алкільну групу, яка містить від одного до 10 атомів вуглецю. Термін "нижча" у відношенні будь-якої вуглецьвмісної групи означає групу, яка містить від 1 до 8 атомів вуглецю, відповідно до типу групи (тобто, циклічна група повинна містити принаймні 3 атоми для того, щоб побудувати кільце). Як правило, відносно груп, що включають дві або більше підгрупи, група, вказана останньою, являє собою точку приєднання радикала, наприклад, "алкіларил" означає моновалентний радикал формули $Alk-Ar-$, у той час як "арилалкіл" означає моновалентний радикал формули $Ar-Alk-$ (де Alk являє собою алкільну групу, і Ar означає арильну групу). Крім того, передбачається використання терміну, який означає моновалентний радикал, для позначення бівалентного радикала в тому випадку, коли бівалентний радикал може бути побудований відповідним чином, і навпаки. Якщо не вказане інше, для всіх формул і груп передбачаються й використовуються загальноприйняті значення термінів, причому атоми знаходяться у валентному стані, який забезпечує стабільність сполуки.

Терміни "алкіл" або "алкільна група" означають насичений аліфатичний вуглеводневий моновалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як метил, етил, н-пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилетил (трет-бутил) і подібні до них групи. Для них може бути використана умовна позначка "Alk".

Терміни "алкеніл" або "алкенільна група" означають аліфатичний вуглеводневий моновалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як етеніл, пропеніл, н-бутеніл, ізобутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, гептеніл, октеніл, деценіл і подібні до них групи.

Терміни "алкініл" або "алкінільна група" означають аліфатичний вуглеводневий моновалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як етиніл, пропініл, н-бутиніл, 2-бутиніл, 3-метилбутиніл, н-пентиніл, гептиніл, октиніл, дециніл і подібні до них групи.

Терміни "алкілен" або "алкіленова група" означають насичений аліфатичний вуглеводневий бівалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить певну кількість атомів вуглецю. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, є такі групи, як метилен, етилен, пропілен, н-бутилен і подібні до них групи, і екві-

валентним чином як альтернатива вони можуть бути позначені як -(алкіл)-.

Терміни "алкенілен" або "алкеніленова група" означають аліфатичний вуглеводневий бівалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить певну кількість атомів вуглецю й принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як етенілен, пропенілен, н-бутенілен і подібні до них групи, і еквівалентним чином як альтернатива вони можуть бути позначені як -(алкіленілен)-.

Терміни "алкінілен" або "алкініленова група" означають аліфатичний вуглеводневий бівалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як етинілен, пропінілен, н-бутинілен, 2-бутинілен, 3-метилбутинілен, н-пентинілен, гептинілен, октинілен, децинілен і подібні до них групи, і еквівалентним чином як альтернатива такі групи можуть бути позначені як -(алкінілілен)-.

Терміни "алкокси" або "алкоксигрупа" означають моновалентний радикал формули $Alk-$, у якій Alk означає алкільну групу. Прикладами такої групи служать групи метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси й подібні до них групи.

Терміни "арилокси", "арилокси група" означають моновалентний радикал формули $Ar-$, де Ar являє собою арил. Прикладами, які ілюструють використання цього терміну, служать такі групи, як фенокси, нафтокси й подібні до них групи.

Терміни "алкілкарбоніл", "алкілкарбонільна група", "алканойл", або "алканойльна група" означають моновалентний радикал формули $AlkC(O)-$, де Alk означає алкіл або водень.

Терміни "арилкарбоніл", "арилкарбонільна група", "аройл" або "аройльна група" означають моновалентний радикал формули $ArC(O)-$, де Ar означає арил.

Терміни "ацил" або "ацильна група" означають моновалентний радикал формули $RC(O)-$, де R являє собою замісник, вибраний з ряду, який включає водень або органічний замісник. Приклади таких замісників включають алкіл, арил, арилалкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, гетероарилалкіл і подібні до них групи. Вказані групи включають алкілкарбонільні групи й арилкарбонільні групи.

Терміни "ациламіно" або "ациламіногрупа" означають моновалентний радикал формули $RC(O)N(R)-$, у якій кожен радикал R являє собою замісник, вибраний з водню або групи-замісника.

Терміни "алкоксикарбоніл" або "алкоксикарбонільна група" означають моновалентний радикал формули $AlkO-C(O)-$, де Alk означає алкіл. Приклади алкоксикарбонільних груп включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутилоксикарбоніл і подібні до них групи.

Терміни "алкіламінокарбонілокси" або "алкіламінокарбонілокси група" означають моновалентний радикал формули $R_2NC(O)O-$, де кожен ради-

кал R незалежно являє собою водень або нижчий алкіл.

Термін "алкоксикарбоніламіно" або "алкоксикарбоніламіно група" означають моновалентний радикал формули $\text{ROC}(\text{O})\text{NH}-$, де R означає нижчий алкіл.

Терміни "алкілкарбоніламіно" або "алкілкарбоніламіногрупа", або "алканоїламіно" або "алканоїламіногрупа" означають моновалентний радикал формули $\text{AlkC}(\text{O})\text{NH}-$, де Alk означає алкіл. Приклади алкілкарбоніламіногруп включають ацетамід ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$).

Терміни "алкіламінокарбонілокси" або "алкіламінокарбонілокси група" означають моновалентний радикал формули $\text{AlkNHC}(\text{O})\text{O}-$, де Alk означає алкіл.

Терміни "аміно" або "аміно група" означають $-\text{NH}_2$ групу.

Терміни "алкіламіно" або "алкіламіно група" означають моновалентний радикал формули $(\text{Alk})\text{NH}-$, де Alk означає алкіл. Приклади алкіламіногруп включають групи метиламіно, етиламіно, пропіламіно, бутиламіно, трет-бутиламіно й подібні до них групи.

Терміни "діалкіламіно" або "діалкіламіногрупа" означають моновалентний радикал формули $(\text{Alk})(\text{Alk})\text{N}-$, де кожен Alk незалежно являє собою алкіл. Приклади діалкіламіногруп включають диметиламіно, метилетиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, етилпропіламіно й подібні до них групи.

Терміни "заміщений аміно" або "заміщена аміногрупа" означають моновалентний радикал формули $-\text{NR}_2$, де кожен радикал R незалежно являє собою замісник, вибраний з водню або певних замісників (але де обидва радикали R не можуть бути воднем). Приклади замісників включають алкіл, алканоїл, арил, ариалкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, гетероарил, гетероарилалкіл і подібні до них групи.

Терміни "алкоксикарбоніламіно" або "алкоксикарбоніламіно група" означають моновалентний радикал формули $\text{AlkOC}(\text{O})\text{NH}-$, де Alk являє собою алкіл.

Терміни "уреїдо" або "уреїдо група" означають моновалентний радикал формули $\text{R}_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, у якій кожен радикал R незалежно являє собою водень або алкіл.

Терміни "галоген" або "галоген група" означають групу фтор, хлор, бром або йод.

Термін "галоген" означає, що один або більше атомів водню групи замінені галогеном.

Терміни "галогеналкіл" або "галогеналкільна група" означають насичений аліфатичний вуглеводневий моновалентний радикал з лінійним або розгалуженим ланцюгом, у якому один або більше атомів водню незалежно замінені атомами галогену. Прикладами, які ілюструють використання цього терміна, служать такі групи, як хлорметил, 1,2-диброметил, 1,1,1-трифторпропіл, 2-йодбутил, 1-хлор-2-бром-3-фторпентил і подібні до них групи.

Терміни "сульфаніл", "сульфанільна група", "тіоефір", або "тіоефірна група" означають бівалентний радикал формули $-\text{S}-$.

Терміни "алкілтіо" або "алкілтіо група" означають моновалентний радикал формули $\text{AlkS}-$, де

Alk означає алкіл. Прикладами, які ілюструють використання цього терміна, служать такі групи, як метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізопропілтіо, н-бутилтіо й подібні до них групи.

Терміни "сульфоніл" або "сульфонільна група" означають бівалентний радикал формули $-\text{SO}_2$.

Терміни "сульфоніламіно" або "сульфоніламіногрупа" означають бівалентний радикал формули $-\text{SO}_2\text{NR}-$, де R являє собою водень або групу-замісник.

Терміни "аміноссульфоніл" або "аміноссульфонільна група" означають моновалентний радикал формули NR_2SO_2 , де кожен радикал R незалежно являє собою водень або групу-замісник.

Терміни "карбоцикл" або "карбоциклічна група" означають стабільний аліфатичний 3-15-членний моноциклічний або поліциклічний моновалентний або бівалентний радикал, який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсованих або з'єднаних містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, карбоцикл може бути приєднаний до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і, у випадку заміщення, може бути заміщеним будь-який підходящий атом вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Термін включає циклоалкіл (включаючи спіроциклоалкіл), циклоалкілен, циклоалкеніл, циклоалкенілен, циклоалкініл і циклоалкінілен і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкіл" або "циклоалкільна група" означає стабільний аліфатичний насичений 3-15-членний моноциклічний або поліциклічний моновалентний радикал, який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкільне кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутан, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, норборнаніл, адамантил, тетрагідронафтил (тетралін), 1-декалініл, біцикло[2.2.2]октаніл, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкеніл" або "циклоалкенільна група" означають стабільний аліфатичний 3-15-членний моноциклічний або поліциклічний моновалентний радикал, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок й який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкенільне кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то

будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкенільних груп включають групи циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклононеніл, циклодеценіл, норборненіл, 2-метилциклопентеніл, 2-метилциклооктеніл і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкініл" або "циклоалкінільна група" означають стабільний аліфатичний 8-15-членний моноциклічний або поліциклічний моновалентний радикал, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок й який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 8-10-членну моноциклічну або 12-15-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкінільне кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкінільних груп включають циклооктиніл, циклононініл, циклодециніл, 2-метилциклооктиніл і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкілен" або "циклоалкіленова група" означають стабільний насичений аліфатичний 3-15-членний моноциклічний або поліциклічний бівалентний радикал, який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкілене кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкіленових груп включають циклопентилен і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкенілен" або "циклоалкеніленова група" означають стабільний аліфатичний 5-15-членний моноциклічний або поліциклічний бівалентний радикал, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок й який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкеніленове кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкеніленових груп включають циклопентенілен, циклогексенілен, циклогептенілен, циклооктенілен, циклононенілен, циклодеценілен, норборненілен, 2-метилциклопентенілен, 2-метилциклооктенілен і подібні до них групи.

Терміни "циклоалкінілен" або "циклоалкініленова група" означають стабільний аліфатичний 8-

15-членний моноциклічний або поліциклічний бівалентний радикал, який містить принаймні один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок й який складається тільки з атомів вуглецю й водню, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 8-10-членну моноциклічну або 12-15-членну біциклічну кільцеву систему. Якщо не вказане інше, циклоалкініленове кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади циклоалкініленових груп включають циклооктинілен, циклононінілен, циклодецинілен, 2-метилциклооктинілен і подібні до них групи.

Терміни "арил" або "арильна група" означають ароматичний карбоциклічний моновалентний або бівалентний радикал, який включає від 6 до 14 атомів вуглецю, який містить одне кільце (наприклад, феніл або фенілен) або множину конденсованих кілець (наприклад, нафтил або антраніл). Якщо не вказане інше, арильне кільце може бути приєднане до будь-якого атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади арильних груп включають феніл, нафтил, антрил, фенантрил, інданіл, інденіл, біфеніл і подібні до них групи. У цьому випадку може бути використане позначення "Ar".

Терміни "гетероарил" або "гетероарильна група" означають стабільний ароматичний 5-14-членний моноциклічний або поліциклічний моновалентний або бівалентний радикал, який може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членний моноциклічний або 7-10-членний біциклічний радикал, у кільцевій системі якого міститься від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню й сірки, де будь-які атоми сірки (гетероатоми) можуть бути окислені, і будь-які атоми азоту (гетероатоми) можуть бути необов'язково окислені або можуть являти собою четвертинні атоми азоту. Якщо не вказане інше, гетероарильне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатома або атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий гетероатом або атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади й переважні гетероарили включають групи фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазол, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, індолізініл, азаіндолізініл, індоліл, азаіндоліл, діазіндоліл, дигідроіндоліл, дигідроазаіндоіл, ізоіндоліл, азаізоіндоліл, бензофураніл, фуранопіридиніл, фуранопіримідиніл, фуранопіразиніл, фуранопіридазиніл, дигідробензофураніл, дигідрофуранопіридиніл, дигідрофуранопіримідиніл, бензодіоксоланіл, бен-

зотієніл, тієнопіридиніл, тієнопіримідиніл, тієнопіразиніл, тієнопіридазиніл, дигідробензотієніл, дигідротієнопіридиніл, дигідротієнопіримідиніл, індазоліл, азаіндазоліл, дізаіндазоліл, бензимидазоліл, імідазопіридиніл, бензтіазоліл, тіазолопіридиніл, тіазолопіримідиніл, бензоксазоліл, оксазолопіридиніл, оксазолопіримідиніл, бензізоксазоліл, нуриніл, хроманіл, азахроманіл, хінолізиніл, хінолініл, дигідрохінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, дигідроізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, циннолініл, азациннолініл, фталазиніл, азафталазиніл, хіназолініл, азахіназолініл, хіноксалініл, азахіноксалініл, нафтиридиніл, дигідронафтиридиніл, тетрагідронафтиридиніл, птеридиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл і феноксазилініл і подібні до них групи.

Терміни "гетероцикл", "гетероциклічна група", "гетероцикліл", або "гетероциклільна група" означають стабільну неароматичну 5-14-членну моноциклічну або поліциклічну, моновалентну або бівалентну кільцеву систему, яка може включати одне або більше конденсоване кільце або з'єднані містком кільця, переважно 5-7-членну моноциклічну або 7-10-членну біциклічну кільцеву систему, причому в кільці (кільцях) міститься від одного до трьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки, де будь-які атоми сірки (гетероатоми) можуть бути окиснені, і будь-які атоми азоту (гетероатоми) можуть бути необов'язково окиснені або можуть являти собою четвертинні атоми азоту. Якщо не вказане інше, гетероциклільне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатома або атома вуглецю, якщо це приводить до одержання стабільної структури, і що стосується заміщення, то будь-який підходящий гетероатом або атом вуглецю може бути заміщеним, якщо це приводить до одержання стабільної структури. Приклади й переважні гетероцикли включають піролініл, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, гексагідропіримідиніл, гексагідропіридазиніл і подібні до них групи.

Термін "сполуки формули (I)" й еквівалентні до нього вирази, як передбачається, охоплює як одну із сполук, так й обидві сполуки формули (IA) і формули (IB), якщо контекст це дозволяє.

Термін "сполуки згідно із даним винаходом" й еквівалентні до нього вирази, як передбачається, стосується сполук формули (I), які описані в тексті заявки, включаючи таутомери, проліки, солі, особливо фармацевтично прийнятні солі і їх сольвати й гідрати, якщо це впливає з контексту. Як правило й переважно, сполуки згідно із даним винаходом й формули, які використовуються для вказівки структури сполук згідно із даним винаходом, слід тлумачити як такі, які включають лише стабільні сполуки й виключати нестабільні сполуки, навіть якщо нестабільна сполука може бути виражена формулою сполуки. Аналогічним чином, посилання на проміжні сполуки, чи згадуються вони у формулі винаходу чи ні, як передбачається, охоплюють їх солі й сольвати, якщо контекст це дозволяє. Для ясності викладу в тих випадках, коли контекст це

дозволяє, іноді в тексті вказуються конкретні приклади, але такі приклади наводяться тільки з метою ілюстрації й не виключають можливість інших прикладів, якщо контекст це доносає.

Терміни "необов'язковий" або "необов'язково" означають, що вказане безпосередньо після цього терміна подія або явище може відбуватися або може не відбуватися, і що опис включає як ситуації, коли така подія або явище відбувається, так і ситуації, коли цього не відбувається. Наприклад, термін "необов'язково заміщений арил" означає, що радикал арил може бути заміщеним або може бути не заміщеним, і що в описі наводяться як ситуації, коли арил є заміщеним, так і ситуації, коли арильний радикал не містить замісників.

Терміни "стабільна сполука" або "стабільна структура" означають сполуку, яка достатньо стабільна для того, щоб її можна було віділити з реакційної суміші із придатним ступенем чистоти, і ввести до складу композиції як ефективний терапевтичний або діагностичний агент. Наприклад, сполука, для якої була б характерна "змінна валентність", або карбаніон не належать до переліку сполук, розглянутих в обсязі даного винаходу.

Термін "заміщений" означає, що будь-який атом або атоми водню, що належать групі або фрагменту, незалежно від того, вказано це спеціально чи ні, є заміщеним при здійсненні вибору із вказаної групи замісників, за умови, що не перевищується звичайна валентність атома й що заміщення приводить до утворення стабільної сполуки. Якщо показаний зв'язок із замісником, який перетинає зв'язок, зв'язок, що з'єднує два атоми в кільці, то замісник може бути приєднаний до будь-якого атома цього кільця. У тому випадку, коли при перерахуванні замісник наводиться без вказівки атома, через який такий замісник приєднується до іншої частини сполуки, то такий замісник може бути приєднаний через будь-який атом такого замісника. Наприклад, у тому випадку, коли замісник являє собою піперазиніл, піперидиніл або тетразоліл, якщо не вказане інше, така піперазинільна, піперидинільна або тетразолільна група може бути приєднана до іншої частини сполуки через будь-який атом такої піперазинільної, піперидинільної або тетразолільної групи. Як правило, у тому випадку, коли який-небудь замісник або група зустрічається в якому-небудь заміснику або сполуці більш, ніж один раз, визначення такої групи або такого замісника в кожному випадку не залежить від відповідного визначення в іншому випадку. Так, наприклад, якщо вказано, що група заміщена радикалами R^5 у кількості від 0 до 2, то така група необов'язково заміщена групами R^5 у кількості аж до двох, і R^5 у кожному випадку незалежно вибирають із певного переліку можливих радикалів R^5 . Такі комбінації замісників та/або змінних, однак, можливі тільки в тому випадку, якщо така комбінація приводить до одержання стабільних сполук.

При описі конкретного варіанта термін "приблизно" означає в межах 20%, переважно в межах 10%, і більш переважно в межах 5% даного значення або інтервалу.

Вихід кожної з описаних реакцій виражають як відсоток від теоретичного виходу.

Б. Сіль, проліки, похідне й сольват. Терміни й умовні позначення

Термін "проліки" або "похідне-проліки" означають похідне, отримане в результаті ковалентного приєднання або продукт приєднання носія до вихідної сполуки або активної лікарської сполуки, які зазнають принаймні деякої біотрансформації перед тим, як виявити свою фармакологічну дію (дії). Загалом, такі проліки містять метаболічно відщеплювані групи й швидко трансформуються *in vivo* з одержанням при цьому вихідної сполуки, наприклад, за допомогою гідролізу в крові, і як правило, включають аналоги -складні ефіри або амідів вихідної сполуки. Проліки одержують із метою підвищити хімічну стабільність, полегшити прийом пацієнтом і зробити прийом більше зручним, підвищити біодоступність, збільшити тривалість впливу, підвищити селективність по відношенню до якого-небудь органу, полегшити виготовлення композиції (наприклад, підвищити розчинність у воді), або знизити прояв побічних ефектів (наприклад, токсичність). Як правило, самі проліки мають незначну біологічну активність або зовсім не проявляють біологічну активність й є стабільними при звичайних умовах. Проліки можуть легко бути отримані з відповідних сполук з використанням методів, відомих з попереднього рівня техніки, наприклад, таких як описані в: [A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen, H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, Chapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol.42, Academic Press, 1985, зокрема, pp.309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, Vol.1, pp.172-178, pp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi, V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc, 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, всі ці джерела інформації в повному обсязі включені в опис даної заявки як посилання].

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" при використанні в тексті заявки означає проліки сполуки, яка є предметом даного винаходу, які, відповідно до медичних висновків, придатні для використання в контакт з тканинами людини й тварин і не проявляють при цьому надмірної токсичності, подразнення й не викликають невідповідної алергічної реакції тощо, характеризується розумним прийнятним співвідношенням вигода/ризик, і ефективно при використанні в передбачуваних цілях, а також їх цвітер-іонні форми, в тих випадках, коли вони можливі.

Термін "сіль" означає іонну форму вихідної сполуки або продукт взаємодії вихідної сполуки з підходящою кислотою або основою з одержанням при цьому солі вихідної сполуки з кислотою або з основою. Сіль сполук згідно із даним винаходом може бути синтезована з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, загальноприйнятими методами. Як правило, солі одержують взаємодією вихідної сполуки у вигляді ві-

льної основи або кислоти із стехіометричною кількістю або з надлишком необхідної солеутворюючої неорганічної або органічної кислоти або основою в підходящому розчиннику або в різних комбінаціях розчинників.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль сполуки, яка є предметом даного винаходу, яка, відповідно до медичних висновків, придатна для використання в контакт з тканинами людини й тварин і не проявляє при цьому надмірної токсичності, подразнення й не викликає невідповідної алергічної реакції тощо, характеризується розумним прийнятним співвідношенням вигода/ризик, і ефективна при використанні в передбачуваних цілях, як правило, звичайно є водорозчинною або маслорозчинною або диспергованою, і ефективна у відношенні передбачуваного медичного застосування. Термін включає фармацевтично прийнятні солі - продукти приєднання кислоти й фармацевтично прийнятні солі - продукти приєднання основи. Оскільки сполуки згідно із даним винаходом можуть бути корисні як у вигляді вільної основи, так і вигляді солі, на практиці застосування сполуки у формі солі еквівалентно застосуванню у формі основи. Перелік підходящих солей можна знайти, наприклад, в: [S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, v.66, pp.1-19, включений в даний опис у повному обсязі як посилання].

Термін "фармацевтично прийнятна сіль - продукт приєднання кислоти" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних основ й які не є біологічно або в інших відношеннях небажаними, такі солі утворені з неорганічними кислотами, такими як хлороводнева кислота, бромоводнева кислота, йодоводнева кислота, сірчана кислота, сульфамінова кислота, азотна кислота, фосфорна кислота й подібні до них кислоти, і органічні кислоти, наприклад, такі як оцтова кислота, трихлороцтова кислота, трифтороцтова кислота, адипінова кислота, альгінова кислота, аскорбінова кислота, аспарагінова кислота, бензолсульфонова кислота, бензойна кислота, 2-ацетоксibenзойна кислота, масляна кислота, камфорна кислота, камфорасульфонова кислота, корична кислота, лимонна кислота, диглюконова кислота, етансульфонова кислота, глютамінова кислота, гліколева кислота, гліцерофосфорна кислота, гемісульфова (англ. - hemisulfic) кислота, гептанова кислота, гексанова кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, 2-гідроксидетансульфонова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, яблучна кислота, малінова кислота, мигдалева кислота, мезитиленсульфонова кислота, метансульфонова кислота, нафталінсульфонова кислота, нікотинова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, щавлева кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-нафтойна кислота) кислота, пектинова кислота, феніл оцтова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, пікринова кислота, триметилоцтова кислота, пропіонова кислота, піровиноградна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, янтарна кислота, сульфанілова кислота, виннокам'яна кислота, n-толуолсульфонова кислота, ундеканова кислота, і подібними до них кислотами.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" - продукти приєднання основи" означає такі солі, які зберігають біологічну ефективність і властивості вільних кислот й які є біологічно придатними й підходящими в інших відношеннях, які утворені з неорганічними основами, такими як аміак або гідроксид, карбонат або бікарбонат амонію або з катіоном металу, такого як натрій, калій, літій, кальцій, магній, залізо, цинк, мідь, марганець, алюміній і подібні до них метали. Особливо переважними є солі амонію, калію, натрію, кальцію й магнію. Солі - похідні фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ включають солі первинних, вторинних і третинних амінів і четвертинних амонієвих основ, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, які зустрічаються в природі, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, наприклад, такі як метиламін, диметиламін, триметиламін, етиламін, діетиламін, триетиламін, ізопропіламін, трипропіламін, трибутиламін, етаноламін, діетаноламін, 2-диметиламіноетанол, 2-діетиламіноетанол, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин, похідні тетраметиламонію, похідні тетраетиламонію, піридин, N,N-диметиланілін, N-метилпіперидин, N-метилморфолін, дициклогексиламін, дибензиламін, N,N-добензилфенетиламін, 1-ефенамін, N,N'-добензил етилендіамін, полімерні поліаміни й подібні до них сполуки. Особливо переважними нетоксичними органічними основами є ізопропіламін, діетиламін, етаноламін, триметиламін, дициклогексиламін, холін і кофеїн.

Термін "сольват" означає продукт фізичної асоціації сполуки з молекулами одного або більше розчинника або комплекс змінної валентності, утворений розчиною речовиною (наприклад, сполукою формули (I)) і розчинником, наприклад, таким як вода, етанол або оцтова кислота. Така фізична асоціація може бути обумовлена різним ступенем іонного й ковалентного зв'язку, включаючи водневий зв'язок. У деяких випадках сольват можливо виділити, наприклад, у тому випадку, коли молекули одного або більше розчинників входять у кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. Як правило, вибрані розчинники не заважають прояву біологічної активності розчиненої речовини. Сольвати включають як сольвати у фазі розчину, так і сольвати, які можуть бути виділені з розчину. Типові сольвати включають гідрати, етаноляти, метаноляти й подібні до них сполуки.

Термін "гідрат" означає сольват, у якому молекула (молекули) розчинника представляє (представляють) собою H_2O .

Сполуки згідно із даним винаходом, як розглядалося нижче, включають сполуки у вигляді відповідної вільної основи або кислоти, солей, сольватів і проліків, і можуть містити у своїй структурі окислені атоми сірки або четвертинні атоми, навіть якщо спеціально не вказано, особливо їх фармацевтично прийнятні форми. Такі форми, особливо, фармацевтично прийнятні форми, як передбачається, входять в обсяг винаходу, який визначається доданою формулою винаходу.

В. Терміни й позначення, які використовуються для ізомерів

Термін "ізомери" означає сполуки, які містять однакову кількість атомів певного різновиду, і отже, які мають ту саму молекулярну масу, але відрізняються розташуванням або конфігурацією атомів у просторі. Термін включає стереоізомери й геометричні ізомери.

Терміни "стереоізомер" або "оптичний ізомер" означають стабільний ізомер, у якому є принаймні один хіральний атом або утруднене обертання навколо якого-небудь зв'язку, що приводить до утворення перпендикулярних плоских асиметричних структур (наприклад, для таких сполук, як деякі біфеніли, алени й спіросполуки) і який може обертати площину поляризації світла. Внаслідок наявності центрів асиметрії й інших структурних елементів, що приводять до наявності стереоізомерів, в обсяг даного винаходу входять стереоізомери і їх суміші. Сполуки згідно із даним винаходом і їх солі включають асиметричні атоми вуглецю й можуть таким чином, існувати у вигляді окремих стереоізомерів, рацематів, а також сумішей енантіомерів і діастереомерів. Звичайно такі сполуки одержують у вигляді рацемічної суміші. Однак, якщо це необхідно, такі сполуки можуть бути отримані або виділені у вигляді чистих стереоізомерів, тобто у вигляді індивідуальних енантіомерів або діастереомерів, або у вигляді суміші, збагаченої яким-небудь стереоізомером. Як показано більш докладно нижче, індивідуальні стереоізомери сполуки одержують синтезом з оптично активних вихідних речовин, які містять необхідні хіральні центри, або шляхом одержання суміші енантіомерних продуктів з наступним розділенням або перекристалізацією, або хроматографією, або з використанням хіральних агентів, які дозволяють здійснити розділення, або прямим розділенням енантіомерів на хіральній хроматографічній колонці. Вихідні сполуки, які мають конкретну стереохімію або комерційно доступні, або можуть бути отримані з використанням методик, описаних нижче й методів розділення, добре відомих з попереднього рівня техніки.

Термін "енантіомери" означає пари стереоізомерів, які є не співпадаючими при накладенні дзеркальними відбиттями один одного.

Терміни "діастереоізомери" або "діастереомери" означають оптичні ізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного.

Терміни "рацемічна суміш" або "рацемат" означають суміш, яка містить рівні частки індивідуальних енантіомерів.

Термін "нерацемічна суміш" означає суміш, що містить нерівні частки індивідуальних енантіомерів.

Термін "геометричний ізомер" означає стабільний ізомер, утворення якого є наслідком обмеженої свободи обертання біля подвійних зв'язків (наприклад, цис-2-бутен і транс-2-бутен) або в циклічній -структурі (наприклад, цис-1,3-дихлорциклобутан і транс-1,3-дихлорциклобутан). Оскільки в сполуках згідно із даним винаходом можуть бути присутні вуглець-вуглецеві (олефінові) подвійні зв'язки, C=N подвійні зв'язки, циклічні

структурні фрагменти й подібні до них фрагменти, в обсяг винаходу входять всі можливі стабільні геометричні ізомери і їх суміші, отримані при перегрупуванні замісників навколо таких подвійних зв'язків й у таких циклічних структурах. Замісники й ізомери позначають із використанням системи позначень цис/транс або з використанням E або Z системи, у якій термін "E" означає присутність замісників з найвищим пріоритетом по різні сторони від подвійного зв'язку, і термін "Z" означає присутність замісників з найвищим пріоритетом по одну сторону від подвійного зв'язку. Докладне обговорення E й Z ізомерії можна знайти в: [J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, включене в даний опис у повному обсязі як посилання]. Деякі з наступних прикладів стосуються окремих E ізомерів, окремим Z ізомерів і сумішей E/Z ізомерів. Встановлення структури E й Z ізомерів може бути виконане з використанням аналітичних методів, таких як рентгеновська кристалографія, ^1H ЯМР й ^{13}C ЯМР.

Деякі сполуки згідно із даним винаходом можуть існувати в більш ніж одній таутомерній формі. Як вказувалося вище, сполуки згідно із даним винаходом включають всі такі таутомери.

З попереднього рівня техніки добре відомо, що біологічна й фармакологічна активність сполуки залежить від стереохімії сполуки. Так, наприклад, енантиомери часто проявляють різну біологічну активність, включаючи відмінності у фармакокінетичних властивостях, метаболізмі, зв'язуванні з білками й тому подібному, і відмінності у фармакологічних властивостях, включаючи вид активності, яка виявляється, ступінь активності, токсичність і тому подібні властивості. Таким чином, фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що один енантиомер може бути більш активним або може проявляти більший цілющий ефект у тому випадку, коли є перевага одного енантиомеру в порівнянні з іншим або коли один енантиомер відділений від іншого. Додатково, фахівцеві в даній галузі техніки відомо, яким чином можна розділити, збагатити або одержати селективно енантиомери сполук згідно із даним винаходом, виходячи з опису винаходу й знань, які стосуються попереднього рівня техніки.

Таким чином, хоча можуть бути використані й рацемічні форми лікарського засобу, найчастіше це може бути менш ефективним, ніж введення еквівалентної кількості енантиомерно чистого лікарського засобу; дійсно, у деяких випадках один енантиомер може бути фармакологічно неактивним і при цьому буде виконувати функцію тільки розділювача. Наприклад, хоча раніше ібупрофен вводили у вигляді рацемату, було показано, що тільки S-ізомер ібупрофену ефективний як протизапальний агент (однак у випадку ібупрофену, хоча R-ізомер неактивний, він перетворюється *in vivo* в S-ізомер, таким чином, швидкість впливу рацемічної форми є меншою, ніж швидкість впливу чистого S-ізомеру). Крім того, фармакологічно активні енантиомери можуть розрізнятися за біологічною активністю. Наприклад, S-пеніциламін є терапевтичним агентом відносно хронічного артриту, у той час як

R-пеніциламін токсичний. Дійсно, деякі очищені енантиомери мають переваги над рацематами, оскільки повідомлялося, що індивідуальні ізомери мають більші швидкості трансдермального проникнення, ніж рацемічна суміш. [Див. патенти США №5114946 й №4818541].

Отже, якщо один з енантиомерів є більш активним, менш токсичним або розподіляється в організмі більш переважним способом, то він буде терапевтично більш корисним для введення, ніж інший енантиомер. Таким чином, пацієнт, який підлягає лікуванню, буде одержувати меншу сумарну дозу лікарського засобу, меншу дозу енантиомеру, який може бути токсичним або являти собою інгібітор іншого енантиомеру.

Одержання чистих енантиомерів або суміші енантиомерів з певним енантиомерним надлишком або енантиомерною чистотою здійснюють із використанням одного або декількох методів, таких як (а) розділення або розщеплення енантиомерів, або (б) енантиоселективний синтез, відомий фахівцеві в даній галузі техніки, або з використанням сполучення цих методів. Вказані методи розділення, як правило, ґрунтуються на хіральному розпізнаванні й включають, наприклад, хроматографію з використанням хіральних стаціонарних фаз, енантиоселективне комплексоутворення за типом «хазяїн-гість», розділення або синтез із використанням хіральних допоміжних засобів, енантиоселективний синтез, ферментативний і неферментативний кінетичний розділення або спонтанну енантиоселективну кристалізацію. Загальний опис таких методів можна знайти в: [Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley, R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc, 2000]. Крім того, існують еквівалентні добре відомі методи для кількісного визначення енантиомерного надлишку або чистоти, наприклад, ГХ (газова хроматографія), ВЕРХ (рідинна хроматографія високого розділення), метод СЕ або ЯМР (ядерний магнітний резонанс), а також для оцінки абсолютної конфігурації й конформації, наприклад, метод CD ORD, рентгеновська кристалографія або ЯМР.

Загалом, для хімічної структурної формули або сполуки передбачаються всі таутомерні форми й ізомерні форми й суміші, а також індивідуальні геометричні ізомери або стереоізомери, або рацемічні або нерацемічні суміші, якщо тільки в назві сполуки або структурній формулі спеціально не позначені конкретна стереометрія або ізомерна форма.

Г. Терміни й позначення, які використовуються при описі введення фармацевтичних форм і при описі діагностики

Термін "пацієнт" включає як людину, так й інших ссавців крім людини.

Термін "ефективна кількість" означає таку кількість сполуки згідно із даним винаходом, використання якої, у тому контексті, відповідно до якого здійснюється введення або використання сполуки, достатньо для досягнення цільового ефекту або необхідного результату. Залежно від кон-

тексту, термін ефективна кількість може включати або бути синонімом таких термінів як «фармацевтично ефективна кількість» або «діагностично ефективна кількість».

Терміни "фармацевтично ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означають кількість сполуки згідно із даним винаходом, введення якої пацієнтові, який потребує такого введення, достатня для того, щоб забезпечити лікування захворювання, хворобливого стану, порушення або розладу, для лікування якого призначена ця сполука. Така кількість буде достатньою, для того, щоб викликати таку біологічну або медичну реакцію тканини, системи або пацієнта, яку очікує дослідник або лікар. Кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка становить терапевтично ефективну кількість, буде залежати від таких факторів, як вид сполуки і її біологічна активність, тип композиції, яка використовується для введення, тривалість введення, спосіб введення, швидкість виділення сполуки, тривалість лікування, тип захворювання, хворобливого стану, порушення або розладу, які підлягають лікуванню, і ступінь вираження симптомів, лікарські засоби, які навмисно або випадково використовують в сполученні зі сполуками згідно із даним винаходом, а також вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать й дієта пацієнта. Вказана терапевтично ефективна кількість може бути визначена так, як це загальноприйнято звичайним фахівцем у даній галузі техніки з урахуванням наявних у нього знань, попереднього рівня техніки й даного опису заявки.

Термін "діагностично ефективна кількість" означає кількість сполуки згідно із даним винаходом, використання якої при здійсненні способу діагностики, у приладі для діагностики або при проведенні діагностичного дослідження є достатньою для досягнення необхідного діагностичного ефекту або для одержання цільової біологічної активності, необхідних для здійснення способу діагностики, використання приладу для діагностики або для проведення діагностичного дослідження. Така кількість буде достатньою для того, щоб викликати біологічну або медичну реакцію, необхідну для здійснення способу діагностики, використання приладу для діагностики або для проведення діагностичного дослідження, яка може включати біологічну або медичну реакцію пацієнта або реакцію тканини або системи *in vitro* або *in vivo*, яка очікується дослідником або лікарем. Кількість сполуки згідно із даним винаходом, що становить діагностично ефективну кількість, буде в значній мірі змінюватися залежно від таких факторів, як конкретна сполука і її біологічна активність, спосіб діагностики, використовуваний прилад для діагностики або методика діагностичного дослідження, вид композиції, яка використовується для введення, час введення, спосіб введення, швидкість виділення сполуки, тривалість введення, лікарські засоби, навмисно або випадково використовувані в сполученні зі сполуками згідно із даним винаходом, і, у тому випадку, коли суб'єктом діагностичного введення є пацієнт - вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать й дієта пацієнта. Вказана діагностична ефективна кількість може бути

визначена так, як це загальноприйнято звичайним фахівцем у даній галузі техніки з урахуванням наявних у нього знань, попереднього рівня техніки й даного опису заявки.

Термін "модулювати" означає здатність сполуки видозмінювати функціонування глюкокортикоїдного рецептора за допомогою, наприклад, зв'язування з ним і стимулювання або інгібування функціональної реакції глюкокортикоїдного рецептора.

Термін "модулятор" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка модулює функціонування глюкокортикоїдного рецептора. Таким чином, модулятори включають, але не обмежуються вказаним, агоністи, часткові агоністи, антагоністи, і видозмінені антагоністи.

Термін "агоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка у випадку зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором підсилює або підвищує функціонування глюкокортикоїдного рецептора. Таким чином, агоністи включають часткові агоністи й повні агоністи.

Термін "повний агоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка викликає максимальну стимулюючу реакцію глюкокортикоїдного рецептора, навіть у тому випадку, коли є вільні (незайняті) глюкокортикоїдні рецептори.

Термін "частковий агоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка нездатна викликати максимальну стимулюючу реакцію глюкокортикоїдного рецептора навіть у тому випадку, якщо вона присутня в концентрації, достатній для насичення наявних глюкокортикоїдних рецепторів.

Термін "антагоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка прямо або непрямо інгібує або пригнічує функціонування глюкокортикоїдного рецептора. Таким чином, термін «антагоністи» включає часткові антагоністи й повні антагоністи.

Термін "повний антагоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка викликає максимальну інгібуючу реакцію глюкокортикоїдного рецептора, навіть у тому випадку, коли є вільні (незайняті) глюкокортикоїдні рецептори.

Термін "частковий антагоніст" у контексті опису сполук згідно із даним винаходом означає сполуку, яка нездатна викликати максимальну інгібуючу реакцію глюкокортикоїдного рецептора навіть у тому випадку, якщо вона присутня в концентрації, достатній для насичення наявних глюкокортикоїдних рецепторів.

Термін "лікування" означає лікування хворобливого стану в пацієнта й включає:

(i) запобігання протіканню хворобливого стану в пацієнта, зокрема, у тому випадку, коли такий пацієнт генетично або яким-небудь іншим чином схильний до цього хворобливого стану, але йому ще не поставлений відповідний діагноз;

(ii) інгібування або полегшення хворобливого стану пацієнта, тобто, призупинення або сповільнення розвитку хворобливого стану; або

(iii) ослаблення хворобливого стану пацієнта, тобто, у результаті спостерігається регресія хворобливого стану або вилікування.

Загальні способи синтезу сполук формули (IA) і формули (IB)

Даний винахід також стосується способів одержання сполук формули (IA) і формули (IB). На всіх схемах, якщо не вказане інше, радикали R^1 - R^5 у наведені нижче формулах приймають значення, вказане для радикалів R^1 - R^5 у формулі (IA) згідно із даним винаходом, наведеної вище; і де відповідним чином радикали R^1 - R^6 у наведені нижче формулах приймають значення, вказане для радикалів R^1 - R^6 у формулі (IB) згідно із даним винаходом, наведеної вище. Проміжні сполуки, які використовуються при здійсненні синтезу сполук згідно із даним винаходом, є або комерційно доступними, або їх легко одержати відповідно до методик, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Оптимальні умови й часові режими проведення реакцій можуть у значній мірі змінюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів. Якщо не вказане інше, розчинники, температура, тиск й інші умови реакції можуть бути легко підібрані звичайним фахівцем у даній галузі техніки. Конкретні методики наводяться в розділі «Експериментальні приклади». Як правило, хід реакції можна контролювати, використовуючи тонкошарову хроматографію (ТШХ), якщо це необхідно, а проміжні сполуки й продукти можуть бути очищені хроматографією на силікагелі та/або за допомогою перекристалізації.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані способом, наведеним на схемі I.

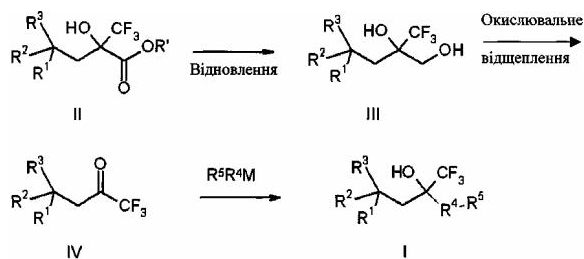


Схема I

Як показано на схемі I, проміжну сполуку - складний ефір формули (II), де R^1 являє собою Me або Et, відновлюють підходящим відновним агентом, наприклад, таким як літійалюмінійгідрид, у підходящому розчиннику, наприклад, такому як ТГФ або діетиловий ефір, з одержанням при цьому 1,2-діолу формули (III). Окисне розщеплення 1,2-діолів добре відомо з попереднього рівня техніки й може бути здійснене з використанням періодної кислоти або тетраацетату свинцю, наприклад, у підходящому розчиннику, такому як метанол, з одержанням при цьому кетону (IV). Взаємодія кетону (IV) з підходящим металоорганічним реагентом R^5R^M , наприклад, таким як реактив Грин'яра (M означає $MgBr$ або $MgCl$) або літійорганічний реагент (M означає Li), у підходящому розчиннику, наприклад, такому як ТГФ або діетиловий ефір, з одержанням при цьому цільової сполуки формули

(I). Такі літійорганічні реагенти й алкілмагнійгалогеніди або реактиви Грин'яра добре відомі з попереднього рівня техніки, наприклад, реактив Грин'яра можна легко одержати взаємодією відповідного алкілгалогеніду з металевим магнієм у підходящому розчиннику, наприклад, такому як ефір або ТГФ, за відсутності вологи.

На схемі II показаний інший метод, який може бути використаний для одержання сполук формули (I).

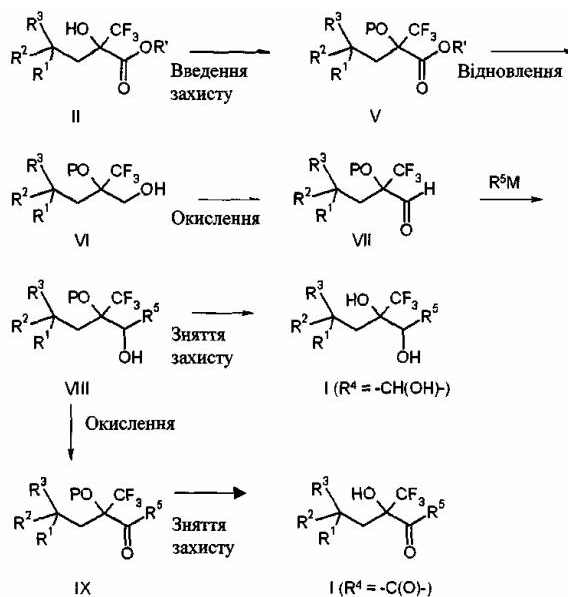


Схема II

Відповідно до схеми II гідроксильну функціональну групу проміжної сполуки (II) захищають, одержуючи при цьому складний ефір (V). Захисні групи для гідроксильної функціональної групи добре відомі з попереднього рівня техніки, прикладом підходящої захисної групи є метоксиметильна група простого ефіру. Відновлення складного ефіру (V) підходящим відновним агентом, наприклад, таким як алюмогідрид літію, дозволяє одержати спирт (VI). Окислення спирту (VI) окисним агентом, наприклад, таким як хлорхромат піридинію (ПХХ) приводить до одержання альдегіду (VII). Обробка альдегіду (VII) підходящим металоорганічним реагентом R^5M , де M означає Li або MgX , і X являє собою Cl , Br або I , тобто літійорганічним реагентом або реактивом Грин'яра або алкілмагнійгалогенідом, який містить радикал R^5 , приводить до одержання спирту (VIII). Видалення захисту з використанням звичайних методик, з урахуванням виду захисної групи, дозволяє одержати цільову сполуку формули (I), у якій R^4 являє собою $-CH(OH)-$. У результаті окислення спирту (VIII) до (IX) окисним агентом, наприклад, таким як ПХХ або 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-оном, з наступним видаленням захисту одержують цільову сполуку формули (I), у якій R^4 являє собою $-C(O)-$.

Сполуки формули (I) також можуть бути отримані відповідно до методики, показаної на схемі III.

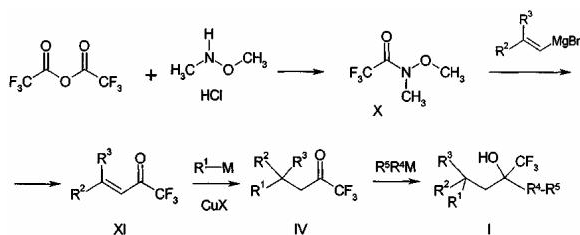


Схема III

Відповідно до цієї методики ангідрид трифтороцтової кислоти й гідрохлорид N,O-диметилгідроксиламіну піддають конденсації в присутності основи з одержанням при цьому трифторацетаміду (X) (амід Вайнреба (Weinreb)). Амід Вайнреба (X) взаємодіє з вінілмагнійбромідом, який містить радикали R^2 й R^3 , з утворенням при цьому проміжну сполуку - трифторметиленон (XI). Цю проміжну сполуку - трифторметиленон (XI) обробляють мідьорганічним реагентом, отриманим з реактиву Грин'єра або літійорганічного реагенту при обробці солі міді, з утворенням при цьому продукту 1,4-приєднання (IV). Цю проміжну сполуку - трифторкетон (IV) піддають взаємодії із металоорганічним реагентом R^4R^5M (як показано на схемі I) з одержанням при цьому цільової сполуки формули (I).

Сполуки формули (I), у яких R^4R^5 означає необов'язково заміщену бензimidазол-2-ілметильну групу, також можуть бути отримані відповідно до методики, показаної на схемі IV.

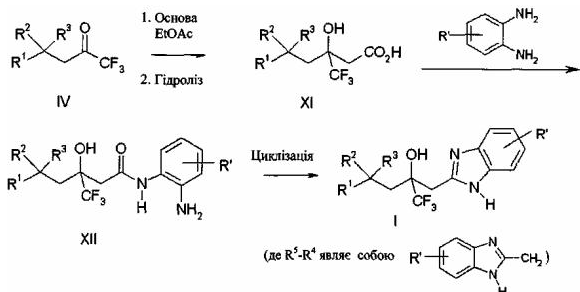


Схема IV

Як показано на схемі IV, трифторметилкетон (IV) взаємодіє з етилацетатом у присутності сильної основи, наприклад, такої як літійдіізопропіламід (ЛДА) у підходящому розчиннику, наприклад, такому як ТГФ. Проміжну сполуку - складний ефір піддають гідролізу, наприклад, обробкою водною основою, одержуючи при цьому проміжну сполуку - карбонову кислоту (XI). Ця проміжна сполука - карбонова кислота (XI) потім вступає в реакцію конденсації з необов'язково заміщеним о-фенілендіаміном у звичайних умовах конденсації, відомих з попереднього рівня техніки, наприклад, при обробці 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідом (ЕДК) у присутності 1-гідроксibenзотриазолу в підходящому розчиннику, наприклад, такому як ДМФ, з одержанням при цьому сполуки (XII). При замиканні кільця, що здійснюється з використанням методики, відомої з попереднього рівня техніки, наприклад, при зами-

канні кільця, яке каталізується кислотою, за допомогою обробки поліфосфорною кислотою, одержують цільову сполуку формули (I).

Сполуки формули (IB) можуть бути отримані відповідно до методики, показаної на схемі V.

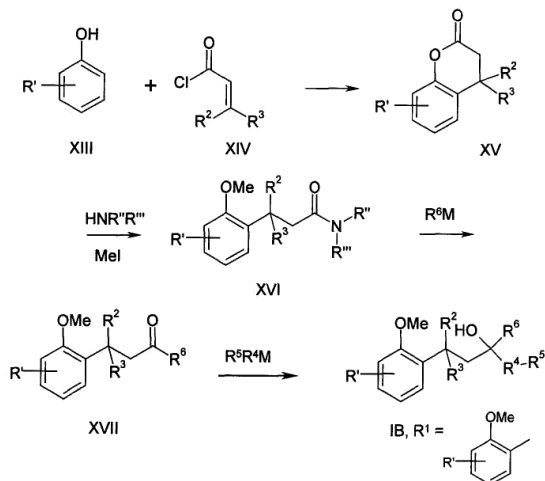


Схема V

Відповідно до схеми V заміщений фенол (XIV) взаємодіє з акрилоїлхлоридом, який містить радикали R^2 й R^3 (XV), у присутності підходящої основи, наприклад, такої як триетиламін, з одержанням при цьому проміжної сполуки - складного ефіру, який зазнає циклізації при обробці кислотою Л'юїса, наприклад, такою як трихлорид алюмінію, у підходящому розчиннику, наприклад, такому як дисульфід вуглецю, з одержанням при цьому лактону (XVI). Цей лактон (XVI) обробляють підходящим аміном $HNR'R''$, наприклад, таким як морфолін, в одержуваному при цьому аміді (XVII) фрагмент $-NR'R''$ буде виконувати в наступних реакціях функцію відщеплюваної групи. Утворену проміжну сполуку - фенол захищають, наприклад, взаємодією з метилйодидом у присутності підходящої основи, наприклад, такої як гідроксид калію з одержанням при цьому захищеного фенолу (XVII), що містить у цьому випадку метоксигрупу. Отриманий амід потім взаємодіють із металоорганічним реагентом (R^5M), наприклад, таким як реактив Грин'єра (M означає $MgBr$ або $MgCl$) або літійорганічним реагентом (M означає Li), у підходящому розчиннику, наприклад, такому як ТГФ або діетиловий ефір, з одержанням при цьому кетону (XVIII). Взаємодія кетону (XVIII) з R^5R^4M , як показано на останній стадії, наведеній схемі I, дозволяє одержати цільову сполуку формули (IB), у якій R^1 являє собою необов'язково заміщену метоксифенільну групу.

У випадку більш загального методу, придатного для різних радикалів R^1 , можна використати методику, показану на схемі III. Як показано на схемі VI при використанні амід Вайнреба, який містить радикали R^6 , можна використати методику, показану на схемі III для того, щоб одержати цільову сполуку формули (IB).

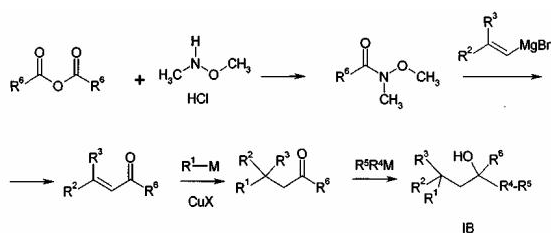


Схема VI

Альтернативний спосіб одержання проміжної сполуки (IV), який використовується при здійсненні методик, які проілюстровані схемою I-IV, показаний на схемі VII.

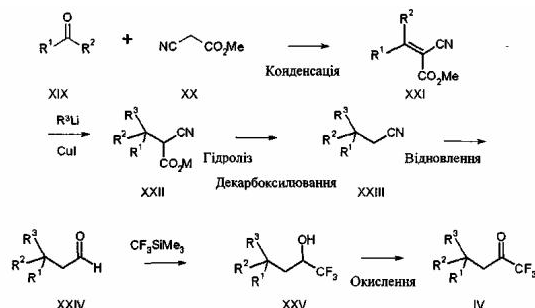


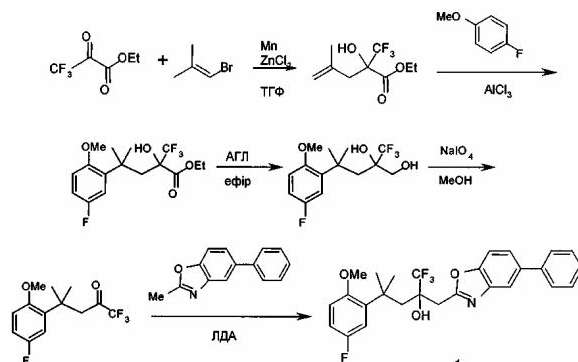
Схема VII

Відповідно до схеми VII кетон, який містить радикали R^1 й R^2 (XIX), взаємодіють із складним ефіром ціанооцтової кислоти, наприклад, таким як складний метиловий ефір (XX) в умовах проведення конденсації, які відомі з попереднього рівня техніки, з одержанням при цьому олефіну (XXI). Взаємодія олефіну (XXI) з R^3Li у присутності солі міді, наприклад, такої як CuI , приводить до одержання сполуки (XXII). У результаті гідролізу й декарбоксилювання сполуки (XXII) одержують нітрil (XXIII). Відновлення нітрилу (XXIII), наприклад, за допомогою обробки дізобутилалюмінійгидридом (ДІБАЛ) приводить до альдегіду (XXIV). Обробка альдегіду (XXIV) триметил(трифторметил)силаном у присутності солі амонію, наприклад, такої як тетрабутиламонійфторид дозволяє одержати спирт (XXV). Окислення спирту (XXV) з використанням методів, відомих з попереднього рівня техніки, наприклад, обробка періодинамом Десса-Мартину (1,1,1-триацетокси-1,1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он), приводить до одержання сполуки (IV).

Для того, щоб даний винахід став більш зрозумілим, нижче наводяться приклади. Ці приклади призначені тільки для ілюстрації деяких варіантів здійснення винаходу і їх не слід розглядати як такі, що обмежують яким-небудь чином обсяг винаходу, оскільки, як це буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, конкретні реагенти або умови можуть змінюватися таким чином, як це необхідно для одержання конкретної сполуки. Використовувані вихідні речовини є або комерційно доступними, або можуть бути легко отримані фахівцем у даній галузі техніки з комерційно доступних речовин.

Експериментальні приклади

Приклад 1: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(5-фенілбензоксазол-2-ілметил)пентан-2-олу



До суміші 8,5г (49,9ммоль) етилтрифторметилпропівату, 6,6г (120ммоль) марганцю й 0,65г (4,8ммоль) хлориду цинку в 40мл ТГФ при кип'ятінні зі зворотним холодильником додають 200мкл (2ммоль) 1-бром-2-метилпропену. Через 30 хвилин додають по краплях протягом 1 години 9,13мл (90,5ммоль) 1-бром-2-метилпропену в 30мл ТГФ. Отриману суміш після вказаного додавання кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджують до $0^{\circ}C$ і розбавляють, використовуючи 150мл насиченого водного розчину хлориду амонію й 100мл EtOAc. Відокремлюють органічну фазу й екстрагують водний шар трьома порціями EtOAc по 100мл. Об'єднані органічні шари промивають двома порціями насиченого водного розчину хлориду амонію, по 50мл, а потім двома порціями насиченого розчину солі, по 50мл, висушують над сульфатом магнію ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc-гексан (у співвідношенні 5:95), одержуючи при цьому 5,9г (52%) складного етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти.

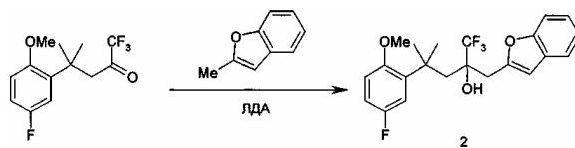
До суміші 5,9г (26,1ммоль) вищевказаного складного етилового ефіру 2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти в 30мл 4-фторанізола додають у декілька прийомів 5,2г (39,4ммоль) хлориду алюмінію. При першому додаванні спостерігається виділення тепла й почорніння суміші, охолодження здійснюють на бані із сумішшю льоду й води. Отриману суміш перемішують протягом 3 днів і потім виливають в 200мл охолодженого на льоді 1N водного розчину HCl й екстрагують трьома порціями EtOAc, по 150мл. Об'єднані органічні шари промивають, використовуючи 50мл 1N водного розчину хлороводневої кислоти, три порції насиченого розчину солі, по 50мл, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений залишок очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc-гексан (у співвідношенні 1:9, потім 2:8, потім 3:7, одержуючи при цьому 6,6г (71%) складного етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентанової кислоти.

До охолодженого розчину (баня із сумішшю льоду й води) 6г (17,0ммоль) вищевказаного складного етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентанової кислоти в 60мл сухого ТГФ порціями додають 2,4г (61,5ммоль) алюмогідриду літію (АГЛ). Після завершення додавання охолоджувальну баню забирають й отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, після чого обережно зупиняють реакцію повільним додаванням до 100мл ТГФ, що містить 2мл води. Після цього обережно додають воду до сумарного об'єму 15мл й отриману суміш перемішують протягом 2 годин. Надлишок води видаляють над сульфатом магнію й додають 300мл EtOAc. Через 1 годину суміш відфільтровують через діатомову землю й концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 4,9г (92%) 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентан-1,2-діолу у вигляді маслянистої речовини.

До розчину 4,9г (15,8ммоль) вищевказаного 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентан-1,2-діолу в 100мл MeOH додають 10г (45,9ммоль) періодату натрію. Отриману суміш перемішують протягом 4 годин і потім розбавляють, використовуючи 100мл ефіру й 100мл гексану, відфільтровують через діатомову землю й концентрують у вакуумі. Неочищений залишок розчиняють у гексані й пропускають через шар силікагелю, елюючи спочатку гексаном, а потім сумішшю EtOAc-гексан (у співвідношенні 2:98, потім у співвідношенні 4:96), одержуючи при цьому 3,85г (87%) 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону у вигляді прозорої маслянистої речовини.

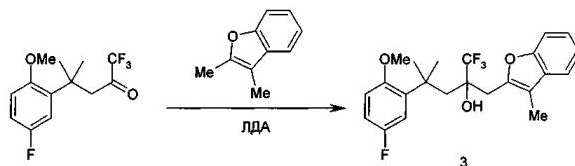
До розчину діізопропіламіну (0,055мл, 0,45ммоль) у безводному ТГФ (5мл) додають при 0°C н-бутиллітій (0,246мл, 1,6М у гексані). Реакційну суміш охолоджують до -78°C і перемішують протягом 15 хвилин. До цієї суміші додають по краплях 2-метил-5-фенілбензоксазол (75мг, 0,4ммоль), розчинений у безводному ТГФ (2мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом від 15 до 30 хвилин. Додають в один прийом 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (100мг, 0,4ммоль) у вигляді розчину в безводному ТГФ (2мл), забирають охолоджувальну баню й перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТГФ упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду (2мл) і отриману суміш екстрагують трьома порціями по 5мл EtOAc. Екстракт висушують над сульфатом магнію. Після розпарювання залишок хроматографують на колонці із силікагелем, одержуючи при цьому 150мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білих кристалів, т. пл. 103°C-104°C.

Приклад 2: синтез 2-бензоксазол-2-ілметил-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу



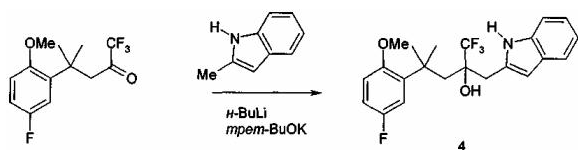
До розчину діізопропіламіну (0,055мл, 0,45ммоль) у безводному ТГФ (5мл) при 0°C додають н-бутиллітій (0,246мл, 1,6М у гексані). Реакційну суміш охолоджують до -78°C і перемішують протягом 15 хвилин. До цієї суміші додають по краплях розчин 2-метилбензофурану (48мг, 0,4ммоль) в 2мл безводного ТГФ. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом від 15 до 30 хвилин. Додають в один прийом 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (100мг, 0,4ммоль) (приклад 1) у вигляді розчину в безводному ТГФ (2мл), забирають охолоджувальну баню й перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТГФ упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду (2мл), і отриману суміш екстрагують трьома порціями по 5мл EtOAc. Екстракт висушують над сульфатом магнію. Після розпарювання залишок хроматографують на колонці із силікагелем, одержуючи при цьому 86мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 3: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метилбензофуран-2-ілметил)пентан-2-олу



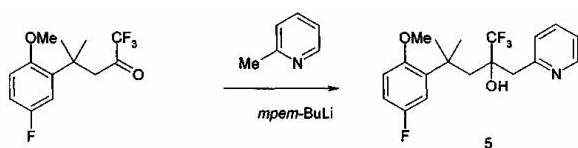
До розчину діізопропіламіну (0,055мл, 0,45ммоль) у безводному ТГФ (5мл) при 0°C додають н-бутиллітій (0,246мл, 1,6М у гексані). Реакційну суміш охолоджують до -78°C і перемішують протягом 15 хвилин. До цієї суміші додають по краплях розчин 2,3-диметилбензофурану (48мг, 0,4ммоль) в 2мл безводного ТГФ. Після завершення додавання реакційну суміш перемішують протягом від 15 до 30 хвилин. Додають в один прийом 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (100мг, 0,4ммоль) (приклад 1) у вигляді розчину в безводному ТГФ (2мл), забирають охолоджувальну баню й перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. ТГФ упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду (2мл) і отриману суміш екстрагують трьома порціями EtOAc по 5мл. Екстракт висушують над сульфатом магнію. Після розпарювання залишок хроматографують на колонці із силікагелем, одержуючи при цьому 80мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 4: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



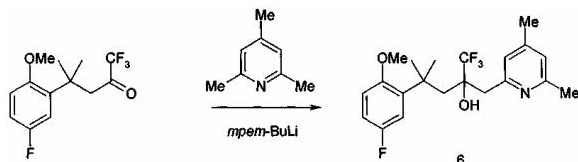
При перемішуванні до розчину 2-метиліндолу (47мг, 0,359ммоль) у безводному діетиловому ефірі (5мл) при кімнатній температурі додають н-бутиллітій (0,673мл, 1,6М у гексані), а потім трет-бутоксид калію (81мг, 0,718ммоль). Протягом 5-10 хвилин реакційна суміш стає яскраво-жовтогарячою. Потім додають по краплях в один прийом 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (100мг, 0,4ммоль) (приклад 1) у вигляді розчину в безводному діетиловому ефірі (2мл). Реакцію зупиняють через 1 годину додаванням води, екстрагують трьома порціями по 5мл EtOAc, висушують над сульфатом магнію й концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому 45 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 5: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(піридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2-метилпіридину (0,050г) у ТГФ (0,5мл), охолодженому до -70°C , в атмосфері аргону додають по краплях трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 0,5мл). Отриману суміш перемішують при -70°C протягом 10 хвилин і протягом 1 хвилини додають 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (0,080г) (приклад 1) у ТГФ (0,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин і потім зупиняють реакцію додаванням MeOH. Реакційну суміш концентрують у вакуумі й залишок безпосередньо розділяють препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (метиленхлорид - гексан (1:1)), одержуючи при цьому 57мг вказаної в заголовку сполуки, т.пл. 94°C - 96°C .

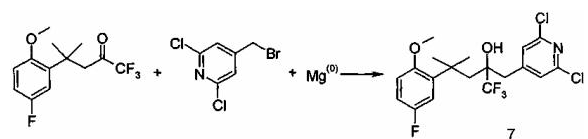
Приклад 6: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2,4,6-триметилпіридину (0,12г) у ТГФ (0,5мл), охолодженому до -70°C , в атмосфері аргону. Додають по краплях трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 0,5мл). Отриману суміш перемішують при -70°C протягом 15 хвилин і додають 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-

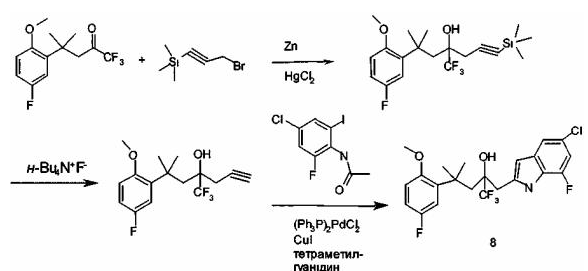
метилпентан-2-он (0,10г) (приклад 1) у ТГФ (0,5мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім реакцію зупиняють додаванням оцтової кислоти. Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують і концентрують у вакуумі. Після фракціонування препаративною тонкошаровою хроматографією на силікагелі (метиленхлорид - гексан) з наступною кристалізацією одержують 43мг вказаної в заголовку сполуки, т.пл. 95°C - 98°C .

Приклад 7: синтез 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу



У кругло донну колбу ємністю 100мл поміщають 73мг (3,0ммоль) порошку магнію, пари кристалів I_2 й 5мл сухого діетилового ефіру, потім отриману суміш перемішують в атмосфері аргону. Додають по краплях через краплинну ліжку 4-бромметил-2,6-дихлорпіридин (723мг, 3,0ммоль) в 10мл діетилового ефіру, після чого отриману суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Через краплинну ліжку обережно додають по краплях 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (278мг, 1,0ммоль) (приклад 1) у діетиловому ефірі (5мл) і залишають суміш при перемішуванні при температурі утворення флегми протягом 4 годин і потім протягом ночі (16 годин) при кімнатній температурі. Реакцію зупиняють додаванням 3мл водного розчину NH_4Cl і потім отриману суміш екстрагують трьома порціями по 30мл EtOAc, промивають H_2O (10мл) і насиченим розчином солі (10мл), після чого висушують органічну фазу над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт EtOAc-гексан. Об'єднані фракції продукту концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому цільовий продукт, який потім очищають препаративною ВЕРХ, використовуючи градієнт 80%-100% (CH_3CN -вода) протягом 15 хвилин при швидкості потоку 20мл/хв із одержанням при цьому 76мг вказаної в заголовку сполуки (17,2% вихід) у вигляді жовтуватої рідкої речовини.

Приклад 8: синтез 2-(5-хлор-7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу

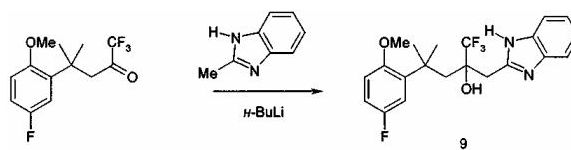


При перемішуванні суспензію цинкового пилю (0,656г) і хлориду ртуті (25мг) в 5мл безводного ТГФ охолоджують на льоді. Додають розчин триметилсилілпропаргілброміду (0,96г, 5ммоль) у безводному ТГФ (1мл), забирають баню з льодом і потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. До розчину отриманого цинкорганічного реагенту додають розчин 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону (0,2г, 0,72ммоль) (приклад 1) у безводному ТГФ (1мл) і потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Дані ТШХ (гексан - ЕтОАс (у співвідношенні 95:5)) свідчать про вичерпання вихідних речовин і наявності однієї більш полярної плями. Реакцію зупиняють обробкою реакційної суміші насиченим розчином хлориду амонію. Отриману суміш екстрагують трьома порціями по 30мл дихлорметану, об'єднані екстракти промивають двома порціями по 20мл води, висушують над безводним сульфатом натрію, і концентрують - у вакуумі. Неочищений продукт очищають колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан - ЕтОАс (у співвідношенні 95:5), одержуючи при цьому цільову проміжну сполуку - спирт у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

При перемішуванні до розчину вищевказаного спирту (200мг, 0,51ммоль) у безводному ТГФ (2мл), охолоджену на льоді, додають 0,5мл 1М розчин тетрабутиламонійфториду в ТГФ. Через 30 хвилин дані ТШХ у суміші гексан - ЕтОАс (у співвідношенні 95:5) свідчать про вичерпання вихідних речовин. Реакцію зупиняють додаванням до реакційної суміші насиченого розчину хлориду амонію (5мл), екстрагують ефіром (100мл), промивають двома порціями води по 25мл, висушують над безводним сульфатом натрію й концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому цільову проміжну сполуку з кінцевою ацетиленовою групою (160мг, 98%).

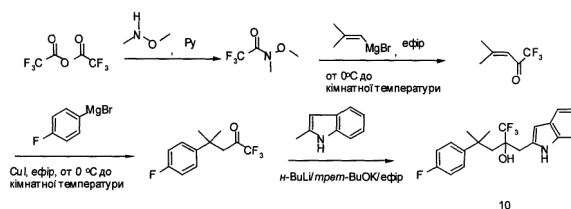
Суміш вищевказаної ацетиленової проміжної сполуки (85мг, 0,27ммоль), 4-хлор-2-фтор-6-йодацетаніліду (90мг, 0,29ммоль), каталізатора - біс(трифенілфосфін)паладій(ІІ) хлориду (20мг, 0,028ммоль), йодиду міді (І) (8мг, 0,042ммоль) і тетраметилгуанідину (0,2мл) у безводному діоксані (0,5мл) перемішують і нагрівають на масляній бані, підтримуючи температуру 80°C протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють дихлорметаном (25мл) і фільтрують через діатомову землю, яку потім промивають дихлорметаном. Фільтрат і промивальну рідину збирають, промивають трьома порціями по 20мл 1Н Н₂SO₄, трьома порціями по 20мл води, висушують над безводним сульфатом натрію й концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому коричневу маслянисту речовину. Неочищений продукт очищають препаративною ТШХ, елюючи сумішшю гексан - ЕтОАс (у співвідношенні 90:10). Смуго, яка відповідає R_f 0,26, збирають, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 9: синтез 2-(1Н-бензимидазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2-метилбензимидазолу (300мг, 2,3ммоль) в 20мл безводного ТГФ при -30°C повільно додають н-бутиллітій (1,6М у пентані, 3мл, 4,8ммоль). Отриману гетерогенну суміш червоного кольору перемішують протягом 2 годин при вказаній температурі, після чого додають по краплях розчин 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону (700мг, 2,55ммоль) (див. Приклад 1) у безводному ТГФ (1мл). Реакційній суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин, у цей час реакційну суміш обробляють насиченим розчином NH₄Cl. Отриману суміш екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому маслянисту речовину, яку очищають хроматографією на силікагелі, одержуючи при цьому 200мг 2-метилбензимидазолу, який не прореагував, й 60мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 80°C-82°C.

Приклад 10: синтез 2-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-олу



До суміші 15,8г N,O-диметилгідроксиламіну діхлориду в 400мл CH₂Cl₂ додають по краплях при 0°C 21,7мл трифтороцтового ангідриду. Потім при 0°C до вищевказаної суміші додають по краплях піридин (37мл). Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 30 хвилин, і потім реакцію зупиняють додаванням води. Органічний шар промивають водою, 1Н водним розчином HCl, водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок витримують під вакуумом протягом 5 хвилин, одержуючи при цьому 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамід у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Суміш 3г 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетаміду й 30мл безводного ефіру охолоджують до 0°C й обробляють 42мл 0,5М розчину 2-метилпропенілмагнійброміду в ТГФ. Перемішують реакційну суміш при 0°C протягом 0,5 хвилин і потім нагрівають до кімнатної температури, після чого перемішують протягом ночі. Реакцію зупиняють додаванням насиченого водного розчину NH₄Cl й екстрагують три рази ефіром. Органічні шари об'єднують і промивають водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію,

потім фільтрують. Отриманий розчин 1,1,1-трифтор-4-метилпент-3-ен-2-ону в суміші ефір/ТГФ використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

До 2М розчину 1,1,1-трифтор-4-метилпент-3-ен-2-ону в суміші ефір/ТГФ додають 3,8г йодиду міді (I) і 10мл 2М ефірного розчину 4-фторфенілмагнійброміду при 0°C. Суміші дають нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 2 годин. Реакцію зупиняють додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl , потім екстрагують три рази, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 460мг 1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-ону.

До розчину 53мг 2-метиліндолу в діетиловому ефірі додають 3 еквіваленти *n*-бутиллітію, а потім 90мг трет-бутоксиду калію (трет-BuOK) (тверд.) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин. До вищевказаної суміші додають 1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метилпентан-2-он (100мг) у діетиловому ефірі. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію зупиняють додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію, після чого екстрагують три рази, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колоновою хроматографією, одержуючи при цьому 40мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді спіневої речовини. Розділення на (+)- і (-) енантимери здійснюють із використанням хіральної ВЕРХ на колонці CHIRALCEL® OD™, елюючи сумішшю 10% ізопропанол-гексан.

Наступні сполуки одержують за методикою, аналогічною до описаної в прикладі 10:

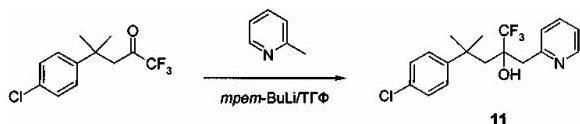
1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

4-(3,4-дихлорфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

4-(3,4-дифторфеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол.

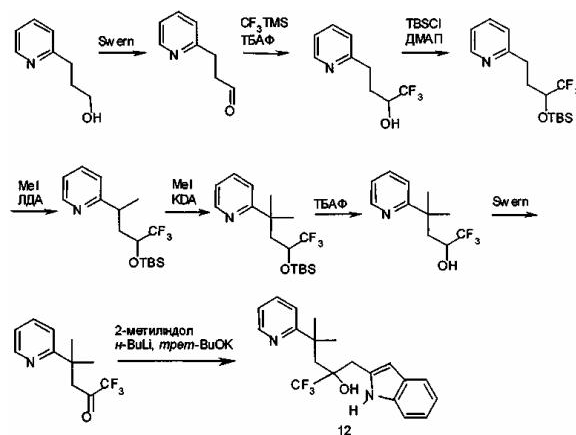
Приклад 11: синтез 4-(4-хлорфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-піридин-2-ілметилпентан-2-олу



Суміш 2-піколіну з 1мл ТГФ охолоджують до -78°C. Додають по краплях трет-бутиллітію (1,7М у пентані, 0,2мл (0,34ммоль)) протягом 5 хвилин. Отриману суміш перемішують при -78°C протягом 15 хвилин, і потім додають розчин 40мг 4-(4-хлорфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ону в 0,5мл ТГФ. Перемішування продовжують при -78°C протягом 20 хвилин. Реакцію зупиняють до-

даванням 0,5Н розчину HCl і потім екстрагують три рази, використовуючи EtOAc. Органічні шари об'єднують і промивають водою, насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають колоновою хроматографією, одержуючи при цьому 9,6мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватої маслянистої речовини.

Приклад 12: синтез 1,1,1-трифтор-2-(1H-індол-2-ілметил)-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-олу



Розчин 4,5мл (9ммоль, 1,2екв.) оксалілхлориду (2,0М розчин у дихлорметані) розбавляють 15мл дихлорметану. До цього розчину додають розчин 1,2мл (17,5ммоль, 2,4екв.) ДМСО в 3мл дихлорметану при -60°C й отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин при цій температурі. До цієї суміші додають розчин 1г (7,3ммоль) 4-піридинпропанолу в 7мл дихлорметану при -60°C. Отриману суміш перемішують при -60°C протягом 15 хвилин, потім додають 5,0мл (36,5ммоль, 5,0екв.) триетиламіну при цій же температурі. Забирають охолоджувальну баню й дають нагрітися реакційній суміші до кімнатної температури, після чого реакцію зупиняють додаванням води. Відокремлюють органічний шар й екстрагують водний шар три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 3-піридин-2-ілпропіоновий альдегід у вигляді коричневої маслянистої речовини. Вихід 769мг (78%).

Розчин 760мг (5,6ммоль) 3-піридин-2-ілпропіонового альдегіду в 3мл ТГФ обробляють 13,6мл (6,8ммоль, 1,2екв.) триметил(трифторметил)силану (0,5М розчин у ТГФ) і 0,06мл (0,06ммоль) фториду тетрабутиламонію (ТБАФ) (1,0М розчин у ТГФ) при 0°C. Отриману суміш перемішують при 0°C протягом 10 хвилин, потім зупиняють реакцію додаванням 1Н розчину HCl . Після перемішування протягом 5 хвилин рН реакційної суміші доводять до значення 9 насиченим розчином NaHCO_3 , після чого екстрагують продукт ефіром. Ефірний шар промивають водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 706мг (61%) 1,1,1-трифтор-

4-піридин-2-ілбутан-2-олу у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Розчин 700мг (3,4ммоль) 1,1,1-трифтор-4-піридин-2-ілбутан-2-олу в 10мл дихлорметану обробляють при 0°C 616мг (4,1ммоль, 1,2екв.) трет-бутилдиметилсиланілохлориду, 697мг (10,2ммоль, 3,0екв.) імідазолу й 415нг (3,4ммоль) 4-диметиламінопіридину. Отриманій суміші дають нагрітись до кімнатної температури й перемішують протягом 36 годин. Потім суміш концентрують і залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 970мг (89%) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифторбутил]піридину у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Розчин 810мг (2,54ммоль) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифторбутил]піридину в 8мл ТГФ обробляють 2,54мл (3,81ммоль, 1,5екв.) ЛДА (1,5М розчин у циклогексані) при -75°C. Після перемішування при -75°C протягом 45 хвилин додають 474мкл (7,61ммоль, 3,0екв.) метилйодиду при -75°C. Отриману суміш перемішують при цій температурі протягом 10 хвилин і потім реакцію зупиняють додаванням насиченого розчину NH_4Cl . Отриманий продукт екстрагують ефіром. Ефірний шар промивають водою, насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому 750мг (89%) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифтор-1-метилбутил]піридину (суміш двох діастереомерів) у вигляді коричневої маслянистої речовини.

До розчину 3,87мл (3,87ммоль, 1,5екв.) трет-бутоксиду калію (1,0М розчин у ТГФ) і 542мкл (3,87ммоль, 1,5екв.) діізопропіламіну додають по краплях при -75°C 1,55мл (3,87ммоль, 1,5екв.) н-бутиллітію (2,5М розчин у гексані). Отриманій суміші дають нагрітись до -50°C протягом 15 хвилин. Потім реакційну суміш обробляють 860мг (2,58ммоль) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифтор-1-метилбутил]піридину при -50°C й отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин при -50°C. Реакційну суміш охолоджують до -75°C й обробляють 482мкл (7,74ммоль) метилйодиду й перемішують протягом 1 хвилини. Реакцію зупиняють обробкою реакційної суміші насиченим розчином NH_4Cl й отриманий продукт екстрагують ефіром. Ефірний шар промивають водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 555мг (62%) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифтор-1,1-диметилбутил]піридину у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

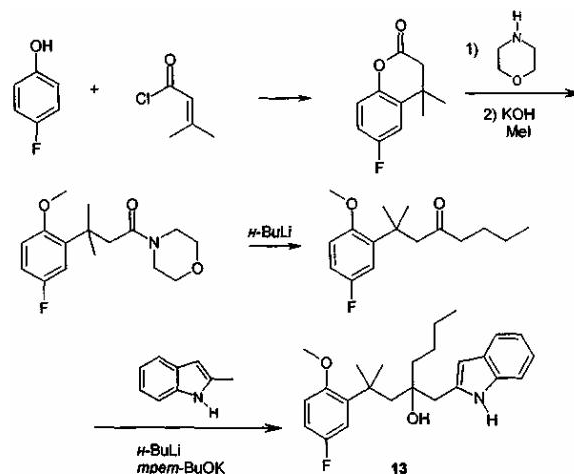
Суміш 550мг (1,58ммоль) 2-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-4,4,4-трифтор-1,1-диметилбутил]піридину й 4,5мл (4,5ммоль) фториду тетрабутиламонію (1,0М розчин у ТГФ) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Отриману суміш концентрують у вакуумі й очищають залишок експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 367мг (99%) 1,1,1-трифтор-4-

метил-4-піридин-2-ілпентан-2-олу у вигляді ясно-жовтої маслянистої речовини.

Розчин 516мкл (1,03ммоль, 1,2екв.) оксалілхлориду (2,0М розчин у дихлорметані) розбавляють 2мл дихлорметану. До цього розчину додають розчин 146мкл (2,06ммоль, 2,4екв.) ДМСО в 0,2мл дихлорметану при -60°C й отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин при цій температурі. Потім до цієї суміші додають розчин 200мг (0,86ммоль) 1,1,1-трифтор-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-олу в 2мл дихлорметану при -60°C. Отриману суміш перемішують при -60°C протягом 15 хвилин, після чого додають 600мкл (4,3ммоль, 5,0екв.) триетиламіну. Забирають охолоджувальну баню й реакційній суміші дають нагрітись до кімнатної температури, після чого реакцію зупиняють додаванням води. Відокремлюють органічний шар. Водний шар екстрагують три рази дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 172мг (86%) 1,1,1-трифтор-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-олу у вигляді коричневої маслянистої речовини.

До розчину 42,4мг (0,324ммоль, 1,5екв.) 2-метиліндолу в 2мл ТГФ, 389мкл (0,972ммоль, 4,5екв.) н-бутиллітію (2,5М розчин у гексані) додають по краплях при -75°C 648мкл (0,648ммоль, 3,0екв.) трет-бутоксиду калію (1,0М розчин у ТГФ). Отриманій суміші дають нагрітись до -20°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до -75°C і додають при цій температурі розчин 50мг (0,216ммоль) 1,1,1-трифтор-4-метил-4-піридин-2-ілпентан-2-он в 1мл ТГФ. Отриману суміш перемішують при цій температурі протягом 30 хвилин і потім реакцію зупиняють додаванням насиченого розчину NH_4Cl . Продукт екстрагують ефіром, ефірний шар промивають водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають експрес-хроматографією, одержуючи при цьому 22мг (28%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого спіненої речовини.

Приклад 13: синтез 7-(5-фтор-2-метоксифеніл)-5-(індол-2-ілметил)-7-метилоктан-5-олу



До розчину 4-фторфенолу (11,2г) і диметилакрилолхлориду (11,9г) у діетиловому ефірі (200мл), охолоджену на льоді, додають по краплях триетиламін (14мл) протягом 20 хвилин. Ще через 30 хвилин реакційну суміш фільтрують через діатомову землю для того, щоб видалити гідрохлорид триетиламіну, який випав в осад. Ефірний розчин промивають водою й насиченим розчином солі, висушують над сульфатом натрію й упарюють, одержуючи при цьому неочищену проміжну сполуку - складний ефір (19г). Складний ефір розчиняють у дисульфіді вуглецю (50мл) і повільно додають трихлорид алюмінію (19г) у вигляді твердої речовини протягом 1 години (екзотермічна реакція). Після цього суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом ночі. Дисульфід вуглецю видаляють у потоці азоту. Залишок гасять, виливаючи на лід і нейтралізують водним розчином бікарбонату натрію. Отриману суміш екстрагують ефіром, і органічну фазу висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії залишку на колонці із силікагелем, покритим силікатом магнію, активованим продуктом FLORISIL® (елюент: ефір-гексан (у співвідношенні 95:5)) одержують цільовий лактон у вигляді маслянистої речовини, яка затвердіває при розтиранні з невеликою кількістю гексану (вихід: 10,5г).

Лактон і морфолін нагрівають при 80°C (температура бані) протягом 30 хвилин. Утворюється кристалічний продукт. Суміш охолоджують до кімнатної температури й розтирають із водою. Кристалічний продукт збирають фільтрацією. Продукт поміщають у ДМСО (20мл) і додають метилйодид (2мл). Додають розчин гідроксиду калію (1,2г) у воді (10мл) протягом 20 хвилин (помірна екзотермічність). Додають додаткову кількість метилйодиду (0,5мл), а потім гідроксид калію (0,25г) у воді (5мл). Отриману суміш перемішують протягом 20 хвилин. Кристалічний продукт збирають фільтрацією, промивають водою й висушують під вакуумом при 40°C, одержуючи при цьому 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-он (5,1г).

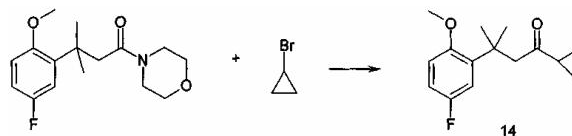
До розчину вищевказаного 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-ону (0,29г) у ТГФ (2мл), охолоджену до -70°C, в атмосфері аргону додають по краплях протягом 5 хвилин н-бутиллітій (2М у пентані, 1мл). Отриману суміш перемішують при -70°C протягом 15 хвилин і потім реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,2мл). Додають воду (1мл) і EtOAc (2мл), після чого суміші дають нагрітись до кімнатної температури. Відокремлюють органічну фазу й промивають водою, висушують над сульфатом натрію, фільтрують й упарюють, одержуючи при цьому продукт у вигляді маслянистої речовини (0,26г).

До розчину 2-метиліндолу (0,13г) у ТГФ (1мл), охолоджену до -70°C, в атмосфері аргону додають по краплях н-бутиллітій (2,5М у гексані, 1,3мл). Через 5 хвилин додають трет-бутоксид калію (1М у ТГФ, 2мл) і забирають охолоджувальну баню. Через приблизно 5 хвилин з'являється твердий осад й отриману суміш повторно охолоджують на бані із сумішшю льоду й ацетону. Додають описаний вище кетон (0,24г) у ТГФ (1мл) в

один прийом й отриману суміш перемішують, даючи їй нагрітись до кімнатної температури протягом 1 години. Реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,3мл) і розбавляють реакційну суміш, використовуючи EtOAc. Отриману суміш промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після препаративної тонкошарової хроматографії залишку (проявник метиленхлорид) з наступною іншою препаративною тонкошаровою хроматографією (проявник: суміш EtOAc-гексан (у співвідношенні 5:95)) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини (24мг).

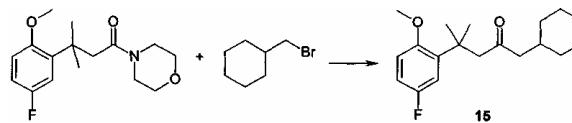
Приклади 14-17 ілюструють синтез інших кетонів, які можуть бути використані як проміжні сполуки для одержання сполук формули (ІВ) відповідно до методик, аналогічними описаної в прикладі 13.

Приклад 14: синтез 1-циклопропіл-3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилбутан-1-ону



До розчину циклопропілброміду (0,120г) у ТГФ (0,8мл), охолоджену до -70°C, додають по краплях розчин трет-бутиллітію (1,7М у пентані, 0,8мл) протягом 5 хвилин. Отриману суміш перемішують при -70°C протягом 30 хвилин. Потім в один прийом додають розчин 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-ону (0,29г) у ТГФ (1мл) і отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин. Реакцію зупиняють додаванням до суміші EtOH (0,3мл) і нагрівають отриману суміш до кімнатної температури. Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують над сульфатом натрію, фільтрують й упарюють з одержанням при цьому вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини (0,23г).

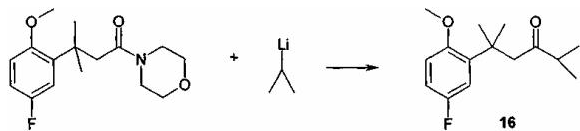
Приклад 15: синтез 1-циклогексил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону



До розчину циклогексилметилброміду (0,26г) у ТГФ (1мл), охолоджену до -70°C, в атмосфері аргону додають по краплях трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 1,8мл) протягом 5 хвилин. Отриману суміш перемішують при -70°C протягом 30 хвилин. Додають в один прийом розчин 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-ону (0,33г) у ТГФ (1мл) і перемішують суміш протягом однієї години. Температура реакції піднімається приблизно до -20°C. Реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,3мл), і дають нагрітись реакційній суміші до кімнатної температури. Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії залишку на силікагелі (елюент: градієнт гексан-метиленхлорид) одержують вказану в

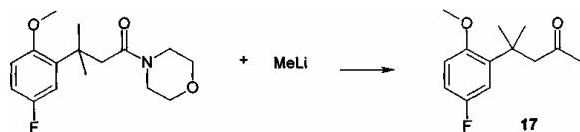
заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини (0,2г).

Приклад 16: синтез 5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2,5-диметилгексан-3-ону



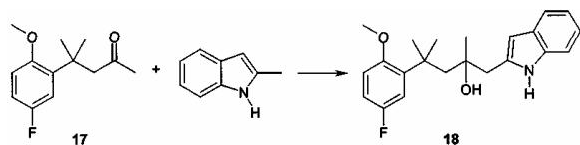
До розчину 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-ону (0,45г) у ТГФ (2мл) при перемішуванні в атмосфері аргону й охолодженні сумішню сухого льоду з ацетоном додають ізопропіллітій (0,7М у пентані, 3мл) протягом 10 хвилин. Отриману суміш перемішують протягом 20 хвилин і зупиняють реакцію додаванням до суміші EtOH (0,3мл). Суміші дають нагрітися до кімнатної температури й додають 1мл води. Відокремлюють органічну фазу, промивають, висушують, фільтрують й упарюють. Залишок фракціонують на короткій колонці із силікагелем (елюент: суміш гексан-метиленхлорид (у співвідношенні 1:1)), одержуючи при цьому продукт у вигляді маслянистої речовини (0,40г).

Приклад 17: синтез 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону



До розчину 3-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-метил-1-морфолін-4-ілбутан-1-ону (0,59г) у ТГФ (1мл) при перемішуванні в атмосфері аргону й охолодженні сумішню сухого льоду з ацетоном додають метиллітій (1,4М у пентані, 2 мл) протягом 2 хвилин. Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин і зупиняють реакцію додаванням до суміші EtOH (0,3мл). Дают суміші нагрітися до кімнатної температури й додають 1мл води. Відокремлюють органічну фазу, промивають, висушують, фільтрують й упарюють. Залишок фракціонують на короткій колонці із силікагелем (елюент: суміш гексан-метиленхлорид (у співвідношенні 1:1)) з одержанням при цьому вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини (0,36г).

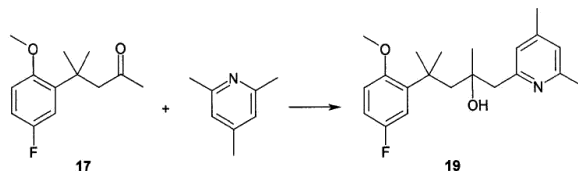
Приклад 18: синтез 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2-метиліндолу (130мг) у ТГФ (2мл) при перемішуванні в атмосфері аргону при охолодженні сумішню сухого льоду з ацетоном додають н-бутиллітій (2М у пентані, 1,6мл). Через 2 хвилини додають трет-бутоксид калію (1М у ТГФ, 2мл) і отриманій суміші дають нагрітися приблизно до -

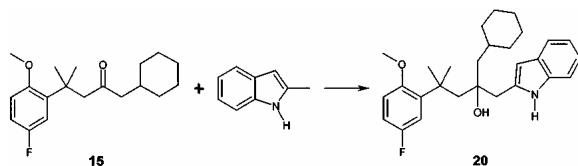
20°C. Через 5 хвилин з'являється осад і суміш охолоджують до -70°C. Додають в один прийом 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (приклад 17) (440мг) у ТГФ (1,5мл). Забирають охолоджувальну баню й отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин, після чого зупиняють реакцію додаванням до суміші EtOH (0,5мл). Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії на силікагелі (суміш EtOAc-гексан (у співвідношенні 1:9)) одержують продукт, який затвердіває при розтиранні із сумішню гексан-ефір. Тверду речовину перекристалізують із суміші ефір-гексан, збирають фільтрацією й висушують під вакуумом, одержуючи при цьому 0,11г вказаної в заголовку сполуки, т.пл. 118°C-120°C.

Приклад 19: синтез 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2,4,6-триметилпіридину (0,14г) у ТГФ (1мл) при перемішуванні в атмосфері аргону й охолодженні до -70°C додають по краплях трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 0,75мл) протягом 2 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 2 хвилин додають в один прийом 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (приклад 17) (0,22г) у ТГФ (0,8мл). Через 5 хвилин реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,2мл) і дають суміші нагрітися до кімнатної температури. Отриману суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії залишок на силікагелі (елюент: суміш EtOAc-метиленхлорид (градієнт, у співвідношенні від 2:98 до 8:92)) одержують продукт у вигляді маслянистої речовини (0,19г).

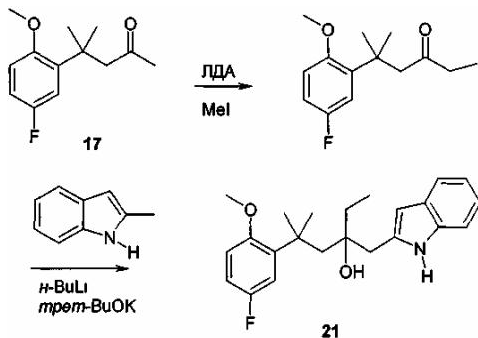
Приклад 20: синтез 1-циклогексил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-олу



До розчину 2-метиліндолу (65мг) у ТГФ (1мл) при перемішуванні в атмосфері аргону й охолодженні сумішню сухого льоду з ацетоном додають н-бутиллітій (2М у пентані, 0,8мл). Через 2 хвилини додають трет-бутоксид калію (1М у ТГФ, 1мл) і отриманій суміші дають нагрітися до приблизно -20°C. Через 5 хвилин з'являється осад і суміш охолоджують до -70°C. Додають по краплях 1-циклогексил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (приклад 15) (100мг) у ТГФ (1мл) і отриману суміш перемішують протягом 20

хвилин при -70°C . Реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,5мл). Суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії на силікагелі (суміш метиленхлорид - гексан (у співвідношенні 1:2)) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини (0,095г).

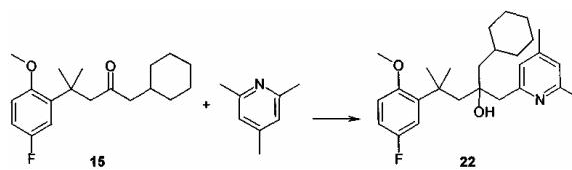
Приклад 21: синтез 5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-олу



До розчину літійдіізопропіламід (2М у суміші ТГФ-гексан-етилбензол, 1,0мл) у ТГФ, 1мл, в атмосфері аргону, охолоджену до -70°C , додають по краплях розчин 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону (0,44г) у ТГФ (1мл). Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім додають по краплях розчин метилйодиду (0,28г) у ТГФ (0,5мл), суміш перемішують, даючи нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Потім суміш розбавляють гексаном, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії залишку на силікагелі (гексан-метиленхлорид (градієнт 1:4-1:1)) одержують цільовий гексан-3-он у вигляді маслянистої речовини (0,20г).

До розчину 2-метиліндолу (64мг) у ТГФ (1мл) при перемішуванні в атмосфері аргону, охолоджену сумішшю сухого льоду й ацетону додають н-бутиллітій (2М у пентані, 0,8мл). Через 2 хвилини додають трет-бутоксид калію (1М у ТГФ, 1мл) і дають нагрітися отриманій суміші до температури приблизно -20°C . Через приблизно 5 хвилин спостерігається поява осаду й отриману суміш охолоджують до -70°C . Додають по краплях гексан-3-он (100мг) у ТГФ (1мл) і перемішують суміш протягом 20 хвилин при -70°C . Реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,5мл). Отриману суміш розбавляють, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують, фільтрують й упарюють. Після хроматографії на силікагелі (суміш метиленхлорид-гексан (у співвідношенні 1:2)) одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини (0,062г).

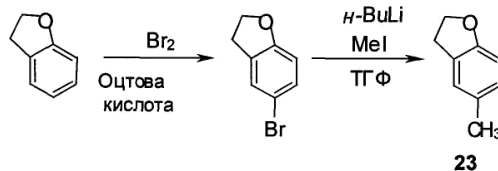
Приклад 22: синтез 1-циклогексил-2-(4,6-диметилпіридин-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу



До розчину колідину (0,113г) у ТГФ (1мл), охолоджену до -70°C , додають по краплях протягом 3 хвилин трет-бутиллітій (1,7М у пентані, 0,55мл). Отриману суміш перемішують протягом 5 хвилин і потім додають по краплях 1-циклогексил-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он (приклад 15) (0,095г) у ТГФ (0,5мл). Через 10 хвилин при -70°C реакцію зупиняють додаванням EtOH (0,2мл) і дають суміші нагрітися до кімнатної температури. Розбавляють суміш, використовуючи EtOAc, промивають водою, висушують над сульфатом натрію, фільтрують й упарюють. Залишок фракціонують препаративною тонкошаровою хроматографією (проявник: суміш метиленхлорид-EtOAc (у співвідношенні 99:1)) з наступною препаративною тонкошаровою хроматографією (проявник: суміш гексан-метиленхлорид-EtOH (у співвідношенні 1:1:0,01)) з одержанням при цьому вказаної в заголовку сполуки у вигляді маслянистої речовини (73мг).

В прикладах 23 й 24 проілюстрований синтез заміщених дигідробензофуранів. Ці сполуки можуть бути перетворені в трифторметилкетонні проміжні сполуки за методикою, описаною в прикладі 1 для 4-фторанізолу.

Приклад 23: синтез 5-метил-2,3-дигідробензофурану

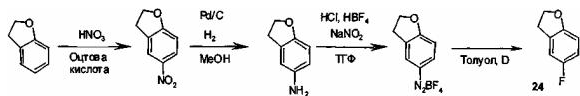


До охолодженого (10°C) розчину 10г (83ммоль) 2,3-дигідробензофурану в 50мл оцтової кислоти додають по краплях 4мл (78ммоль) бром у 6мл оцтової кислоти протягом 10 хвилин. Через 1 годину реакцію суміші переводять в основну, обережно виливаючи реакційну суміш у насичений водний розчин бікарбонату натрію, що містить також і твердий бікарбонат натрію, і перемішують протягом ночі. Потім суміш екстрагують трьома порціями по 100мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають двома порціями по 50мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, трьома порціями по 50мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому жовту маслянисту речовину. Цю маслянисту речовину розбавляють гексаном і пропускають через шар силікагелю в лійці ємністю 600мл, елюючи гексаном, з одержанням при цьому білої твердої речовини, яку розбавляють охолодженим (суміш сухого льоду й ацетону) гексаном і потім збирають фільтрацією, одержуючи при цьому 4,7г (28%) 5-бром-2,3-дигідробензофурану у вигляді білої твердої речовини.

вини, т.пл. 45°C-48°C. Фільтрат концентрують із одержанням при цьому 5,1г 5-бром-2,3-дигідробензофурану, чистота якого становить 70%.

До охолодженого (-78°C) розчину 5,2г (26,12ммоль) 5-бром-2,3-дигідробензофурану в безводному ТГФ додають 13,4мл (26,8ммоль) 2,0М розчини н-бутиллітію в пентані. Через 10 хвилин додають по краплях 4мл (64,25ммоль) йодметану. Після завершення додавання забирають охолоджувальну баню й отриману суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 2 години суміш розбавляють, використовуючи 40мл насиченого водного розчину хлориду амонію, і екстрагують трьома порціями по 30 мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають трьома порціями по 30мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 3,7г жовтої маслянистої речовини. Цю маслянисту речовину переганяють під вакуумом (трубка з кульовим розширенням) при 70°C-80°C, одержуючи при цьому 1,6г (45%) вказаної в заголовку сполуки, яку використовують без додаткового очищення. За методикою, описаною в прикладі 1, одержують наступний кетон: 1,1,1-трифтор-4-метил-4-(5-метил-2,3-дигідробензофуран-7-іл)пентан-2-он.

Приклад 24: синтез 5-фтор-2,3-дигідробензофурану



До розчину 25,5г (0,212ммоль) 2,3-дигідробензофурану в 175мл оцтової кислоти додають по краплях приблизно одну чверть від 4,5мл (0,227ммоль) 70%-ний водної азотної кислоти. Перебіг реакції контролюють методом ТШХ (суміш EtOAc-гексан, у співвідношенні 15:85). Суміші нагрівають до температури 70°C, при якій починається взаємодія. Потім додають залишок азотної кислоти, підтримуючи температуру реакції рівною 70°C. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджують і виливають в 1,5л льодяної води. Чорну тверду речовину збирають фільтрацією, промиваючи водою. Тверду речовину розділяють між 500мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію й 150мл EtOAc. Водний шар відокремлюють й екстрагують трьома порціями по 150мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають трьома порціями по 100мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, 100 мл насиченого водного розчину хлориду амонію, 100мл насиченого водного розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому суміш червоного кольору твердої речовини й маслянистої речовини. Суміш розчиняють у дихлорметані й проносять через шар силікагелю, елюючи дихлорметаном, і концентрують. Отриману суміш червону суміш розтирають із сумішшю ефір-гексан (у співвідношенні 1:1) і фільтрують, одержуючи при цьому 10,5г (29%) 5-нітро-2,3-дигідробензофурану у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

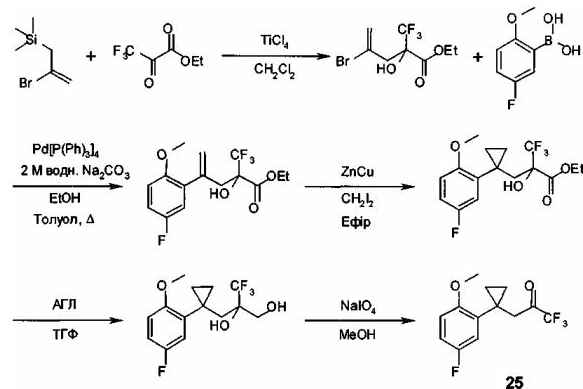
До суспензії 10,3г (62,37ммоль) 5-нітро-2,3-дигідробензофурану в 50мл MeOH й 10мл дихлорметану додають 350мг 10% паладію на вуглі й поміщають суміш в атмосферу газоподібного водню при тиску 55фунт/кв. дюйм. Поглинання газоподібного водню помітно протягом перших 30 хвилин. Через 18 годин суміш фільтрують через діатомову землю й концентрують, одержуючи при цьому 8,2г 2,3-дигідробензофуран-5-іламіну у вигляді сірої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

До розчину 8,2г (60,66ммоль) 2,3-дигідробензофуран-5-іламіну в 250мл ТГФ додають у декілька прийомів 6мл концентрованого водного розчину HCl. До утвореного білого осаду додають по краплях 11мл тетрафторборної кислоти. Потім отриману суміш охолоджують (-15°C) і додають по краплях 4,7г (68,12ммоль) нітриту натрію в 20мл води. Суспензія набуває насиченого сірого кольору, стає гомогенною, після чого утворюється осад. Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин при -15°C, потім тверду речовину збирають фільтрацією, промиваючи холодною водою, холодним етанолом і холодним ефіром. Тверду речовину висушують на вакуумній лійці, одержуючи при цьому 9,7г (68%) солі - 5-діазоній-2,3-дигідробензофурантетрафторборату, яку використовують без додаткового очищення.

Суспензію 9,7г (41,46ммоль) вищевказаної солі діазонійтетрафторборату в ксилолі кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім отриману суміш охолоджують і розбавляють, використовуючи 200мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Водний шар відокремлюють й екстрагують трьома порціями по 50мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають, використовуючи 50мл водного розчину бікарбонату натрію, 50мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому маслянисту речовину. Неочищену маслянисту речовину піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи EtOAc-гексан (спочатку в співвідношенні 0:100, потім 0,5:99,5) з одержанням при цьому 2,6г (45%) вказаної в заголовку сполуки.

За методикою, описаною в прикладі 1, одержують наступний кетон: 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метилпентан-2-он.

Приклад 25: синтез 1,1,1-трифтор-3-[1-(5-фтор-2-метоксифеніл)циклопропіл]пропан-2-ону



До охолодженого (-78°C) розчину 5,2мл (30,18ммоль) 2-бромалілтриметилсилану й 5,3г (31,16ммоль) етилтрифторпірувату в 75мл дихлорметану додають протягом 10 хвилин 30мл (30ммоль) 1М розчину тетраглідриду титану в дихлорметані. Потім охолоджувальну баню забирають і дають нагрітись суміші до кімнатної температури. Через 3 години суміш обережно поміщають в 100мл насиченого водного розчину хлориду амонію й фільтрують через діатомову землю, промиваючи дихлорметаном. Дихлорметан відокремлюють і водний шар екстрагують трьома порціями по 50мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивають двома порціями по 50мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, по 50мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 6,7г (76%) етилового ефіру 4-бром-2-гідрокси-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

Суміш 500мг (1,71ммоль) етилового ефіру 4-бром-2-гідрокси-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти, 509мг (3ммоль) 3-фтор-5-метоксифенілборонової кислоти й 25мг (0,022ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) в 4мл толуолу, 2мл етанолу й 1мл 2М водного розчину карбонату натрію кип'ятять зі зворотним холодильником. Через 24 години суміш охолоджують і розбавляють насиченим водним розчином хлориду амонію й екстрагують трьома порціями по 10мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають трьома порціями по 5мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Неочищений продукт затвердіває при стоянні, адсорбується на силікагелі й після хроматографії на силікагелі з використанням суміші EtOAc-гексан (спочатку в співвідношенні 0:100, потім 0,5:99,5, потім 1:99, потім 2:98) з одержанням при цьому частково очищеного продукту. Після розтирання із сумішшю ефіру й гексану видаляють нерозчинний побічний продукт. Фільтрат піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан-гексан (у співвідношенні 5:95, потім 1:9, потім 15:85, потім 2:8, потім 3:7, потім 4:6), одержуючи при цьому 280мг (48%) етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти у вигляді маслянистої речовини, яка затвердіває при стоянні.

До розчину 620мг (1,84ммоль) етилового ефіру 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-2-трифторметилпент-4-єнової кислоти, 475мг мідноцинкової пари й кристалу йоду в безводному ефірі в герметично закупореній пробірці, нагрітій до 55°C , додають по краплях 500мкл (6,20ммоль) дийодметану. Протікання реакції контролюють методом ТШХ у суміші дихлорметан-гексан (у співвідношенні 1:1) або ефір-гексан (у співвідношенні 2:8). Через 18 годин суміш охолоджують, розбавляють, використовуючи EtOAc, і фільтрують через діатомову землю. Отриманий фільтрат промивають трьома порціями по 10мл 1Н водного розчину HCl, 10мл насиченого розчину солі, трьо-

ма порціями по 10мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Неочищену речовину адсорбують на силікагелі й хроматографують на силікагелі, використовуючи суміш ефір-гексан (у співвідношенні 0:100, потім 1:99, потім 2:98), одержуючи при цьому 494мг (76%) етилового ефіру 3,3,3-трифтор-2-[1-(5-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропілметил]-2-гідроксипропіонової кислоти.

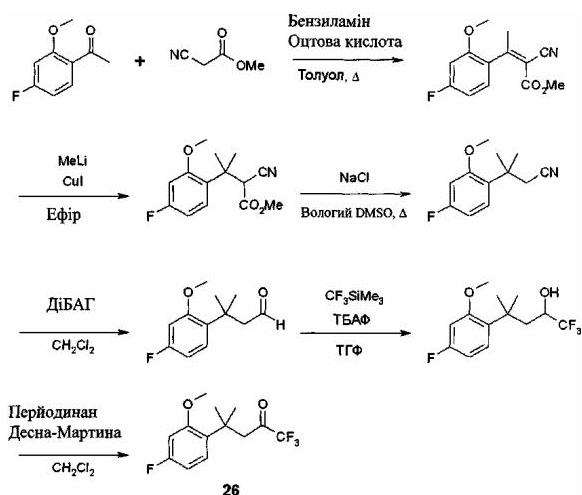
До охолодженого (0°C) розчину 400мг (1,14ммоль) етилового ефіру 3,3,3-трифтор-2-[1-(5-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропілметил]-2-гідроксипропіонової кислоти в 5мл безводного ТГФ додають 98мг (2,58ммоль) алюмогідриду літію (АГЛ) у декілька прийомів. Потім охолоджувальну баню забирають й отриману суміш перемішують при кімнатній температурі. Через 4,5 години суміш охолоджують на бані із сумішшю води й льоду й обережно зупиняють реакцію додаванням до суміші води, висушують над сульфатом магнію й фільтрують через діатомову землю, промиваючи з використанням EtOAc й одержуючи при цьому 278мг (78%) вказаної в заголовку сполуки, яку використовують без додаткового очищення. Отриманий осад розділяють між 15мл 1Н водного розчину хлороводневої кислоти й екстрагують трьома порціями по 10мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають двома порціями по 10мл 1Н водного хлороводневої кислоти, 10мл насиченого розчину солі й двома порціями по 10мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому додатково 32мг (8,9%) 3,3,3-трифтор-2-[1-(5-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропілметил]пропан-1,2-діолу.

До розчину 310мг (1,01ммоль) 3,3,3-трифтор-2-[1-(5-фтор-2-метоксифеніл)-циклопропілметил]пропан-1,2-діолу в 15мл MeOH додають 1,5г (7,01ммоль) періодату натрію. Через 7 годин отриману суміш концентрують, потім залишок розбавляють гексаном і фільтрують через діатомову землю. Неочищений залишок піддають хроматографії на силікагелі, використовуючи гексан для того, щоб завантажити зразок, і потім елюють сумішшю EtOAc-гексан (спочатку в співвідношенні 0:100, потім 0,25:99,75, потім 0,5:99,5, потім 1:99), одержуючи при цьому 200мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорої маслянистої речовини.

Наступні трифторметилкетони також одержують за методикою, описаною в прикладі 25:

1,1,1-трифтор-3-[1-(2-трифторметоксифеніл)-циклопропіл]пропан-2-он;
3-[1-(2,5-дифторфеніл)-циклопропіл]-1,1,1-трифторпропан-2-он; і
1,1,1-трифтор-3-[1-(4-фторфеніл)-циклопропіл]пропан-2-он.

Приклад 26: синтез 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону



У круглодонну колбу, обладнану пасткою Діна-Старка, додають суміш 19,54г (116ммоль) 4-фтор-2-метоксиацетофенону, 15,29мл (174ммоль) метилціаноацетату, 1,42мл (13ммоль) бензиламіну й 6,6мл оцтової кислоти в 170мл толуолу й кип'ятять суміш зі зворотним холодильником. Протікання реакції контролюють методом ТШХ (суміш EtOAc-гексан, у співвідношенні 2:8). Через 18 годин реакційну суміш охолоджують і концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому темно-жовтогарячу маслянисту речовину. Неочищену маслянисту речовину переганяють при 130°C під вакуумом (трубка з кульовим розширенням) для того, щоб видалити 4-фтор-2-метоксиацетофенон, який не прореагував. Неочищений продукт потім пропускають через шар силікагелю, використовуючи 10%-ний розчин EtOAc у суміші в співвідношенні 1:1 дихлорметану й гексану, одержуючи при цьому метилового ефіру 27,64г (95%) 2-ціано-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)бут-2-енової кислоти у вигляді світло-жовтогарячої маслянистої речовини, яка являє собою суміш геометричних ізомерів.

До охолодженої (0°C) суспензії 4,3г (22,58ммоль) йодиду міді (I) (очищений в екстракторі Сокслета з використанням ТГФ) в 100мл діетилового ефіру додають 26мл (41,60ммоль) 1,6М розчину метиллітію в ефірі протягом 15 хвилин. Після завершення додавання отриману суміш перемішують протягом 10 хвилин і потім охолоджують до -25°C, після чого додають розчин 4,0г (15,19ммоль) метилового ефіри 2-ціано-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)бут-2-енової кислоти в 50мл діетилового ефіру протягом 20 хвилин. Суміш перемішують при -25°C протягом 30 хвилин і потім дають нагрітися до кімнатної температури. Протікання реакції контролюють за допомогою моніторингу з використанням методу протонного ЯМР. Через 1,5 години аліквоту розділяють між EtOAc й 1Н водним розчином HCl і встановлюють, що вихідні речовини вичерпані і присутній цільовий продукт. Реакційну суміш обережно виливають у насичений розчин солі й потім додають насичений водний розчин хлориду амонію, а потім 1Н водний розчин HCl й EtOAc. Суміш фільтрують через діатомову землю, потім водний шар відокремлюють й екстрагують трьома порціями по 50мл EtOAc. Об'єднані

органічні шари промивають 30мл 1Н водного розчину HCl, 30мл насиченого розчину солі, і трьома порціями по 25мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 4,2г (99%) метилового ефіру 2-ціано-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилмасляної кислоти.

Суміш 4,2г (15,03ммоль) метилового ефіри 2-ціано-3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилмасляної кислоти й 2,5г (42,77ммоль) хлориду натрію в 40мл ДМСО з 2мл води кип'ятять зі зворотним холодильником. На початковій стадії реакції чітко видно газоутворення. Через 4 години реакційну суміш охолоджують і розбавляють 100мл насиченого розчину солі й екстрагують чотирма порціями по 75мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають шістьма порціями по 50мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому маслянисту речовину, яка затвердіває під вакуумом. Отриману жовтувато-коричневу тверду речовину розтирають із гексаном і збирають фільтрацією, одержуючи при цьому 2,52г (81%) 3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилбутиронітрилу, т.пл. 80°C-83°C.

До охолодженого (-40°C) розчину 2г (9,65ммоль) 3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилбутиронітрилу в 20мл дихлорметану додають 20мл (20ммоль) 1М розчину діізобутилалюмінійгідриду (ДіБАГ) у дихлорметані протягом 10 хвилин. Отриманій суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Через 4 години суміш обережно додають 1Н водному розчину HCl і концентрують у вакуумі для того, щоб видалити дихлорметан. Залишок екстрагують трьома порціями по 40мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають 30мл 1Н водного розчину HCl, двома порціями по 30мл насиченого розчину солі, 30мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 1,89г (93%) 3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилбутиральдегіду у вигляді маслянистої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

До 1,89г (8,99ммоль) 3-(4-фтор-2-метоксифеніл)-3-метилбутиральдегіду додають 25мл (12,5ммоль) 0,5М розчину триметил(трифторметил)силану в тетрагідрофурані й 2мл (2ммоль) 1М розчину тетрабутиламонійфториду (ТБАФ) у тетрагідрофурані протягом 2 хвилин. Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім додають додатково 8мл (8ммоль) 1М розчину тетрабутиламонійфториду в тетрагідрофурані. Потім суміш розбавляють водою й екстрагують трьома порціями по 25мл EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають трьома порціями по 20мл 1Н водного розчину HCl, трьома порціями по 20мл насиченого розчину солі й трьома порціями по 20мл насиченого водного розчину бікарбонату натрію, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи при цьому 2,78г 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу у вигляді маслянистої речовини. Отриману маслянисту речовину висушують

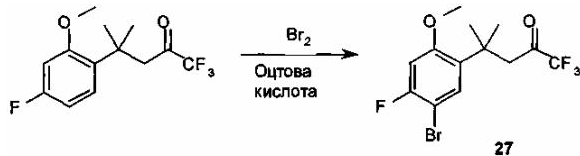
при високому вакуумі до постійної ваги, що становить 2,36г (93%), і використовують без додаткового очищення.

До розчину 2,3г (8,42ммоль) 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-олу в 40мл дихлорметану додають 4,96 (11,70ммоль) перйодидану Десса-Мартіна. Через 1 годину отриману суміш концентрують і розбавляють сумішшю ефір-гексан (у співвідношенні 1:9), після чого фільтрують через «подушку» силікагелю, промиваючи сумішшю ефір-гексан у співвідношенні 1:1. Після використання ще однієї «подушки» силікагелю й промивання сумішшю EtOAc-гексан (у співвідношенні 1:9) і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді маслянистої речовини. Продукт висушують під вакуумом до постійної маси, що становить 2г (85%).

Вказані нижче трифторметилкетони також одержують за методикою, описаною в прикладі 26:

- 4-(3,5-диметоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-он;
- 1,1,1-трифтор-4-(1-метоксинафталін-2-іл)-4-метилпентан-2-он;
- 1,1,1-трифтор-4-метил-4-нафталін-2-ілпентан-2-он;
- 1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-он; і
- 1,1,1-трифтор-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-он.

Приклад 27: синтез 4-(5-бром-4-фтор-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-ону

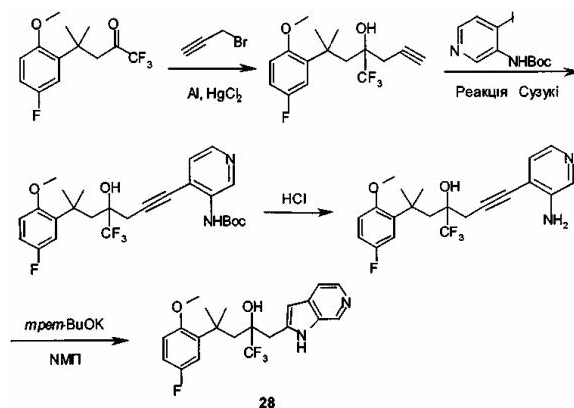


До розчину 300мг (1,078ммоль) 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ону (приклад 26) в 0,5мл оцтової кислоти додають 70мкл (1,35ммоль) бром. Протікання реакції контролюють методом ТШХ (суміш EtOAc-гексан (у співвідношенні 1:9)) за допомогою поділу аліквоти між насиченим водним розчином бікарбонату натрію й EtOAc. Спостерігається утворення нового, трохи більш полярного продукту. Реакційну суміш підлогувають насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагують трьома порціями EtOAc по 15мл. Об'єднані органічні шари промивають двома порціями насиченого водного розчину бікарбонату натрію по 10мл й 10мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок розчиняють у гексані й пропускають через шар силікагелю, елюючи сумішшю EtOAc-гексан (у співвідношенні 0,5:99,5), одержуючи при цьому 375мг (97%) вказаної в заголовку сполуки.

Наступні сполуки одержують за методикою, описаною в прикладі 27:

- 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-он; і
- 4-(7-бром-2,3-дигідробензофуран-5-іл)-1,1,1-трифтор-4-метилпентан-2-он.

Приклад 28: синтез 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-олу



Амальгаму алюмінію готують із алюмінієвої фольги (1,16г, 14,4ммоль) і хлориду ртуті (12мг, каталітична кількість) у сухому ТГФ (20мл) за допомогою інтенсивного перемішування суміші при кімнатній температурі протягом 1 години на атмосфері аргону. При перемішуванні до суспензії повільно додають розчин пропаргілброміду (4,80мл, 80мас.% у толуолі, 43,1ммоль) у сухому ТГФ (25мл), підтримуючи температуру 30°C-40°C, і після завершення додавання перемішування при 40°C продовжують доти, поки не утворюється темно-сірий розчин (приблизно 1 година). До розчину трифторметилкетону (4,0г, 14,4ммоль) у сухому ефірі (150мл) при -78°C додають розчин пропаргілалюмінійсексброміду. Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 30 годин, після чого суміші дають нагрітися до кімнатної температури й здійснюють перемішують протягом 12 годин. Потім реакційну суміш переносять в 20мл льодяної води й екстрагують чотирма порціями по 30мл ефіру. Об'єднані екстракти промивають 20мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію й концентрують. Отриманий залишок - маслянисту речовину піддають колонковій хроматографії на силікагелі, одержуючи при цьому чисте пропаргіловану сполуку у вигляді маслянистої речовини.

До вищевказаної ацетиленової проміжної сполуки (656мг, 2,06ммоль), трет-бутиловий ефір (4-йодпіридин-3-іл)карбамінової кислоти (600мг, 1,87ммоль) [див. T.A. Kelly et al., J. Org. Chem., 1995, 60, 1877], каталізатор - біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (72мг, 0,1ммоль) і йодид міді (I) (39мг, 0,2ммоль) у безводному триетиламіні (6мл) і сухому ДМФ (1мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім реакційну суміш розбавляють 50мл ефіру й промивають 20мл насиченого водного розчину хлориду амонію й 20мл насиченого розчину солі. Органічний шар висушують над сульфатом магнію й концентрують у вакуумі. Після колонкової хроматографії на силікагелі з використанням суміші гексан -EtOAc (у співвідношенні від 5:1 до 1:1) одержують трет-бутиловий ефір {4-[6-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-гідрокси-6-метил-4-трифторметилгепт-1-ініл]піридин-3-

іл}карбамінової кислоти у вигляді спіненої речовини.

Вищевказаний трет-бутиловий ефір (480мг, 0,94ммоль) обробляють розчином хлороводню (2М в ефірі, 15мл), після чого перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім розчин концентрують у вакуумі, одержуючи при цьому неочищений амін у вигляді маслянистої речовини, яку обробляють гексаном, одержуючи при цьому амін у вигляді жовтої твердої речовини.

До вищевказаного неочищеного продукту - аміну (742мг, 1,81ммоль) у безводному 1-метил-2-піролідоні (NMP) (7мл) додають трет-БуОК (449мг, 112ммоль) і перемішують реакційну суміш в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 24 години. Отриману суміш розбавляють 30мл ефіру й промивають чотирма порціями по 10мл води, потім об'єднані органічні шари повторно екстрагують 20мл ефіру, промивають об'єднані органічні шари 10мл насиченого розчину солі, висушують над сульфатом магнію й концентрують у вакуумі. Залишок - маслянисту речовину піддають колонковій хроматографії на силікагелі (метиленхлорид - від 1% до 10% MeOH), одержуючи при цьому 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1H-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол у вигляді жовтуватих кристалів.

Розділення на (+)- і (-)-енантіомери здійснюють хіральною ВЕРХ на колонці CHIRALCEL™ OD, елюючи сумішшю ізопропанол-гексан (15% -25%).

Оцінка біологічних властивостей

Проводилася оцінка зв'язування сполук, які є предметом даного винаходу, із стероїдним рецептором за методикою оцінки конкурентного зв'язування з використанням поляризації флуоресценції. Докладний опис одержання комплексу рекомбінантного глюкокортикоїдного рецептора (ГР), який використовується при виконанні дослідження, наводиться в [патентній заявці США №60/291877, поданої 18 травня 2001р.], і включеної в повному обсязі в даний опис як посилання. Одержання проби дексаметазону, міченого тетраметилпроадином (TAMPA), здійснюють, використовуючи загальноприйнятну, описану в літературі методику [M. Pons et al., J. Steroid Biochem., 1985, v.22, pp.267-273].

А. Дослідження конкурентного зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором

Стадія 1. Характеристики флуоресцентної проби

Спочатку вимірюють довжини хвиль, які відповідають максимальному збудженню й емісії флуоресцентної проби. Прикладом такої проби є дексаметазон, мічений роадином (TAMPA).

Потім експериментально титруванням визначають спорідненість проби по відношенню до стероїдного рецептора. Величину поляризації флуоресценції проби в буфері для проведення дослідження вимірюють із використанням флуориметра SLM-8100, враховуючи значення, які відповідають максимальному збудженню й емісії, вказані вище. Додають аліквоти лізату вектора експресії й після кожного додавання вимірюють величину поляризації флуоресценції, до тих того

часу, поки не перестане спостерігатися зміна поляризації. Для обчислення константи дисоціації проби, яку розраховують виходячи з отриманих значень поляризації для зв'язування лізату із пробою, використовують нелінійний регресивний аналіз методом найменших квадратів.

Стадія 2. Скринінг інгібіторів зв'язування із пробою

У цьому дослідженні використовують методику оцінки поляризації флуоресценції (ПФ) для того, щоб кількісно визначити здатність тестованих сполук конкурувати з дексаметазоном, міченим тетраметилпроадином (TAMPA), за зв'язування з комплексом глюкокортикоїдного рецептора (ГР) людини з експресійною системою коахи. Використовують наступний буфер для проведення дослідження:

10мМЕС
([2-трис(гідроксиметил)метил]аміно)-1-етансульфонова кислота), 50мМ КСО, 20мМ Na₂МО₄·2Н₂О, 1,5мМ ЕДТА, 0,04% мас/об. СНАРS [(3-холамідопропіл)диметиламоніо]-1-пропансульфонат, 10% об./об. гліцерину, 1мМ дитіотреїтолу, рН 7,4. Тестовані сполуки розчиняють до концентрації 1мМ в очищеному ДМСО й потім додатково розбавляють до концентрації 10 × (концентрація, яка використовується для проведення дослідження), у буфері для дослідження, який підтримується 10% об./об. ДМСО. Тестовані сполуки серійно розбавляють до концентрації 10 × (концентрація, яка використовується для проведення дослідження), у буфері, який містить 10% ДМСО в 96-лункових пропіленових планшетах. Реакцію зв'язування із сумішшю проводять в 96-лункових чорних мікротитраційних планшетах «Дупе» при послідовному додаванні в кожен лунку наступних компонентів, які використовуються для проведення дослідження: 15мкл розчину тестованої сполуки в 10х розведенні, 85мкл ГР-вмісного лізату бакуловірусу, розведеного в співвідношенні 1:170 у буфері для проведення дослідження, і 50мкл 15нМ дексаметазону, міченого за допомогою TAMPA. Як позитивний контроль використовують реакційні суміші, які не містять тестовану сполуку; як негативний контроль (холості проби) використовують реакційні суміші, які містять від 0,7мкМ до 2мкМ дексаметазону. Реакційну суміш, аналізовану відносно зв'язування, інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі й потім вимірюють поляризацію флуоресценції, використовуючи комплект «LJL Analyst set» при збудженні до 550нм й емісії при 580нм, з інстальованим дихроїчним дзеркалом Роадин 561. Величини ІС₅₀ визначають за допомогою нелінійних апроксимацій чотиріпараметричного логістичного рівняння величинами сигналів розсіювання вперед.

Сполуки, для яких встановлене зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором, можуть бути проаналізовані відносно зв'язування із прогестероновим рецептором (ПР), естрогеновим рецептором (ЕР) і мінералокортикоїдними рецепторами (МР) для того, щоб оцінити селективність зв'язування сполуки із ГР. Методики, які використовують у випадку ПР і МР, ідентичні до наведеної вище методики, яка використовується для аналізу зв'язування із ГР, за винятком наступного: ПР лізату клітин

комах розбавляють у співвідношенні 1:7,1, а лізат рецептора МР розбавляють у співвідношенні 1:9,4. ПР-проба являє собою міфепристон, мічений ТАМРА, який використовується для проведення дослідження при кінцевій концентрації 5нМ, а як негативний контроль (холості проби) використовують реакційні суміші, які містять міфепристон у концентрації від 0,7мкМ до 2мкМ.

Методика, яка використовується у випадку ЕР, аналогічна до наведених вище методик, але використовують набір «PanVera kit», рецептор і пробу, мічену флуоресцеїном. Компоненти готують у тій же кількості, як і вказано вище, для того, щоб одержати кінцеву концентрацію при проведенні дослідження, що дорівнює для ЕР 15нМ, і для ES2 проби становить 1нМ. На додаток, змінюється порядок додавання компонентів у порівнянні із вказаним вище: спочатку в планшет поміщують пробу, а потім рецептор і тестовану сполуку. Планшети прочитують із використанням набору «LJL Analyst set» при збудженні до 485нм й емісії при 530нм, з інстальованим дихроїчним дзеркалом «Fluorescein 505».

Сполуки, для яких встановлена наявність зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором, можуть бути досліджені відносно дисоціації трансактивації й трансрепресії з використанням методики аналізу, описаної в розділі «Попередній рівень техніки» [C.M. Bamberger, H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, V.30 (suppl. 3) 6-9] або з використанням методики, описаної нижче.

Б. Дослідження глюкокортикоїдного рецептора з використанням клітин

1. Введення ароматази у фібробласти (дослідження трансактивації в клітинах)

Дексаметазон, синтетичний ліганд глюкокортикоїдного рецептора (ГР), індукує експресію ароматази в клітинах фібробластів крайньої плоти людини. Активність ароматази вимірюють за конверсією тестостерону в екстрадіол у культуральному середовищі. Сполуки, для яких виявлене зв'язування із ГР, оцінюють відносно їх здатності індукувати активність ароматази в клітинах фібробластів крайньої плоти людини.

Клітини фібробластів крайньої плоти людини (ATCC, номер за каталогом CRL-2429, позначення CCD112SK) поміщують в 96-лункові планшети в кількості 50000 клітин у лунку за 5 днів перед використанням, у модифікованому за Ісковим середовищі Дульбекко [Iscove's Modified Dulbecco's Media, «GibcoBRL Life Technologies», номер за каталогом 12440-053], підтримуваного 10% відфільтрованою через активоване вугілля ФТС [«Clonetech», номер за каталогом SH30068] і гентаміцином [«GibcoBRL Life Technologies», номер за каталогом 15710-064]. У день проведення експерименту середовище в лунках заміняють на свіже середовище. Клітини обробляють тестованими сполуками до кінцевої концентрації від 10^{-5} М до 10^{-8} М і тестостероном до кінцевої концентрації 300нг/мл. Сумарний об'єм у кожній лунці становить 100мкл. Зразки готують у двох екземплярах. Контрольні лунки включають: (а) лунки, у які поміщують тільки тестостерон, і (б) лунки, у які поміщують тестостерон й 2мкМ дексаметазону, досягаючи при

цьому максимального індукування ароматази. Планшети інкубують при 37°C протягом ночі (від 15 до 18 годин), і збирають супернатант на завершення інкубування. Вимірюють кількість естрадіолу в супернатанті, використовуючи набір для імуноферментного твердофазного аналізу «ELISA kit» естрадіолу [виготовлений «ALPCO», отриманий від «American Laboratory Products», номер за каталогом 020-DR-2693] відповідно до інструкції виробника. Кількість естрадіолу обернено пропорційна сигналу ELISA у кожній лунці. Ступінь індукування ароматази при впливі тестованих сполук виражають як відсоток по відношенню до дексаметазону. Значення EC_{50} для тестованих сполук одержують за допомогою нелінійної апроксимації.

2. Інгібування продукування ІЛ-6 у фібробlastах (дослідження трансрепресії в клітинах)

Клітини фібробластів крайньої плоти людини продукують ІЛ-6 у відповідь на стимулювання прозапальним цитокіном ІЛ-1. Ця запальна реакція, яка кількісно оцінюється за продукуванням ІЛ-6, може бути ефективно інгібована дексаметазоном, синтетичним лігандом глюкокортикоїдного рецептора (ГР). Сполуки, які можуть зв'язуватися із ГР, можуть бути кількісно оцінені відносно їх здатності інгібувати продукування ІЛ-6 у клітинах фібробластів крайньої плоти людини.

Клітини фібробластів крайньої плоти людини [ATCC, номер за каталогом CRL-2429] поміщують в 96-лункові планшети в кількості 5000 клітин у лунку в день перед проведенням аналізу, у модифікованому за Ісковим середовищі Дульбекко [Iscove's Modified Dulbecco's Media, «GibcoBRL Life Technologies», номер за каталогом 12440-053], підтримуваного 10% відфільтрованою через активоване вугілля ФТС [«Clonetech», номер за каталогом SH30068] і гентаміцином [«GibcoBRL Life Technologies», номер за каталогом 15710-064]. Наступного дня середовище в лунках заміняють свіжим. Клітини обробляють, використовуючи ІЛ-1 [rhIL-1 α , «R&D Systems», номер за каталогом 200-LA] до кінцевої концентрації 1нг/мл, і тестованими сполуками до кінцевої концентрації від 10^{-5} М до 10^{-8} М, при сумарному об'ємі 200мкл на лунку. Зразки готують у двох екземплярах. У контрольні лунки (попередній рівень техніки) не поміщують тестовані сполуки або ІЛ-1. У лунки, які використовують як позитивний контроль, поміщують тільки ІЛ-1, і вони відповідають максимальному (або 100%) продукуванню ІЛ-6. Планшети інкубують при 37°C протягом ночі (від 15 до 18 годин), і наприкінці інкубування збирають супернатант. Кількість ІЛ-6 у супернатанті визначають, використовуючи набір для імуноферментного твердофазного аналізу «ELISA kit» ІЛ-6 [«MedSystems Diagnostics GmbH», Відень, Австрія, номер за каталогом BMS213TEN] відповідно до інструкції виробника. Ступінь інгібування ІЛ-6 при впливі тестованих сполук виражають у відсотках по відношенню до позитивного контролю. Значення IC_{50} тестованих сполук одержують за допомогою нелінійної апроксимації.

Оцінку агоністичної або антагоністичної активності сполук відносно зв'язування із глюкокортикоїдним рецептором можливо визначити, використо-

вуючи будь-який з наведених нижче методів дослідження.

3. Модулювання індукування тирозинамінотрансферази (TAT) у клітинах гепатоми щура

Сполуки тестують відносно наявності агоністичної або антагоністичної активності при індуванні тирозинамінотрансферази (TAT) у клітинах гепатоми щура.

Клітини H4-П-Е-С3 інкубують протягом ночі в 96-лункових планшетах (20000 клітин/100мкл/лунку) у середовищі MEM, яке містить 10% інактивованої нагріванням ФТС (фетальної телячої сироватки) і 1% замінних амінокислот. На наступний день клітини піддають стимулюванню, використовуючи дексаметазон або тестовані сполуки у вказаній концентрації (розчин у ДМСО, кінцева концентрація ДМСО становить 0,2%) протягом 18 годин. Клітину-контроль обробляють, використовуючи 0,2% ДМСО. Через 18 годин клітини лізують у буфері, який містить 0,1% тритону X-100 (TritonX-100), і вимірюють TAT-активність, застосовуючи фотометричну методику й використовуючи як субстрати тирозин й альфа-кетоглутарат.

Для вимірювання антагоністичної активності клітини гепатоми попередньо стимулюють додаванням дексаметазону (інтервал концентрацій від 3×10^{-9} М до 3×10^{-6} М) безпосередньо перед тим, як тестовані сполуки додають до клітин. Як контроль використовують стероїдний неселективний ГР/ПР антагоніст міфепристон.

4. Модулювання індукування MMTV-Luc у клітинах лінії HeLa

Тестування сполук відносно наявності агоністичної або антагоністичної активності при стимулюванні MMTV-(скор. від англ. mouse mammary tumor virus - вірус пухлини молочної залози миші) промотору в клітинах HeLa.

Клітини HeLa піддають стабільній спільній трансфекції з рHNLuc-плазмідом, що містить фрагмент MMTV-LTR (від -200 до +100 відносно стартового сайту транскрипції), який клонується перед люциферазним геном (Norden, 1988) і pcDNA3.1 плазмідом (Invitrogen), яка конститутивно експресує стійкість до селективного антибіотика GENETICIN®. Відбирають клони з найкращою індукцією MMTV-промотору й використовують їх для подальших експериментів.

Клітини вирощують у середовищі DMCI (середовище Ігла в модифікації Дульбекко), модифіковане без фенолового червоного, яке підтримується додаванням 3% ОАВСТ (оброблена активованим вугіллям сироватка теляти) і потім переносять в 96-лункові планшети (15000 клітин/100мкл/лунку). Наступного дня активацію MMTV-промотору стимулюють додаванням тестованої сполуки або дексаметазону, розчиненого в ДМСО (кінцева концентрація 0,2%). Клітини, які використовують як контроль, обробляють, використовуючи тільки ДМСО. Через 18 годин клітини лізують з використанням реагенту для лізису клітин [«Promega», номер за каталогом E1531], додають люциферазний реагент для проведення досліджень [«Promega», номер за каталогом E1501] і вимірюють люмінесценцію, використовуючи при-

лад для вимірювання люмінесценції («BMG», Offenburg).

Для вимірювання антагоністичної активності MMTV-промотор попередньо стимулюють додаванням дексаметазону (від 3×10^{-9} М до 3×10^{-6} М) безпосередньо перед додаванням тестованих сполук до клітин. Як контроль використовують стероїдний неселективний ГР/ПР антагоніст міфепристон.

5. Модулювання продукування ІЛ-8 у клітинах лінії U937

Тестування сполук щодо наявності агоністичної або антагоністичної активності при інгібуванні LPS-індукованої секреції ІЛ-8 у клітинах лінії U-937, медіатором якого є ГР.

Клітини лінії U-937 інкубують протягом 2-4 днів у середовищі RPMI 1640, яке містить 10% ОАВСТ (оброблена активованим вугіллям теляча сироватка). Клітини переносять в 96-лункові планшети (40000 клітин на лунку розміром 100мкл) і проводять стимулювання, використовуючи 1мкг/мл LPS (розчин у 3ФР - забуференому фосфатом сольовому розчині) у присутності або за відсутності дексаметазону або тестованої сполуки (розчиненої в ДМСО, кінцева концентрація 0,2%). Клітини, які використовують як контроль, обробляють 0,2% розчином ДМСО. Через 18 годин вимірюють концентрацію ІЛ-8 у клітинному супернатанті методом імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA), використовуючи набір «OptEIA» з ІЛ-8 людини [«Pharmingen», номер за каталогом 2654KI].

Для вимірювання антагоністичної активності індуковану під впливом LPS секрецію ІЛ-8 інгібують додаванням дексаметазону (від 3×10^{-9} М до 3×10^{-6} М) безпосередньо перед додаванням тестованої сполуки до клітин. Як контроль використовують стероїдний неселективний ГР/ПР антагоніст міфепристон.

6. Модулювання експресії ICAM-Luc у клітинах HeLa

Сполуки, які тестують відносно наявності агоністичної або антагоністичної активності при інгібуванні індукованої за допомогою ФНП-альфа (фактор некрозу пухлини - альфа) активації ICAM-промотору в клітинах HeLa.

Клітини HeLa піддають стабільній спільній трансфекції із плазмідом, яка містить фрагмент ICAM-промотору людини розміром 1,3кб (від -1353 до -9 відносно сайту початку транскрипції, Ledebur, Parks, 1995) який клонується перед люциферазним геном й pcDNA3.1 плазмідом («Invitrogen»), яка конститутивно експресує стійкість до селективного антибіотика GENETICIN®. Відбирають клони з найкращою індукцією ICAM-промотору й використовують їх для подальших експериментів. Клітини переносять в 96-лункові планшети (15000 клітин/100мкл/лунку) у середовищі DMCI, яке підтримується 3% ОАВСТ. Наступного дня індукують активацію ICAM-промотору додаванням 10нг/мл рекомбінантного ФНП-альфа [«R&D System», номер за каталогом 210-TA]. Одночасно клітини обробляють тестованою сполукою або дексаметазоном (розчин у ДМСО, кінцева концентрація становить 0,2%). Клітину-контроль обробляють, використовуючи тільки ДМСО. Через 18 годин клітини лізують, використовуючи реагент для лізису

клітин [«Promega», номер за каталогом E1531], додають люциферазний реагент для проведення дослідження [Promega, номер за каталогом E1501] і вимірюють люмінесценцію, використовуючи прилад для вимірювання люмінесценції («BMG», Offenburg).

Для вимірювання антагоністичної активності індуковану за допомогою ФНП-альфа активацію ICAM-промотору інгібують додаванням дексаметазону (від 3×10^{-9} М до 3×10^{-8} М) безпосередньо перед додаванням тестованих сполук до клітин. Як контроль використовують стероїдний неселективний ГР/ПР антагоніст міфепристон.

Як правило, переважний інтервал, у якому проявляється вплив при проведенні вищевказаних досліджень, становить від 0,1 нМ до 10 мкМ, більш переважно, від 0,1 нМ до 1 мкМ, і найбільш переважний інтервал, у якому проявляється вплив, становить від 0,1 нМ до 100 нМ.

Були протестовані типові сполуки, які є предметом даного винаходу, при цьому виявлена їх активність як модуляторів функціонування глюкокортикоїдного рецептора при використанні одного або більше вищевказаних методів дослідження. Наприклад, такі сполуки формули (IA) згідно із даним винаходом проявляють потенційну активність при дослідженні ГР-зв'язування:

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-[3-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфеніл;

4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-(1Н-бензімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(хінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;

4-(2,3-дигідро-5-ціанобензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-гідроксибеніл)-4-метил-2-(2-хлорхінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(4-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

4-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]феніл;

1,1,1-трифтор-2-(5-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(2-бромпіридин-4-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;

4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)бутил]феніл;

4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]феніл;

1,1,1-трифтор-2-(6-фтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

2-(6,7-дифтор-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

4-(3-етил-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

2-етил-6-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)феніл;

2-етил-6-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]феніл;

2-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

2-[3-(5,7-диметил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)-4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]-4-фторфеніл;

1,1,1-трифтор-4-(3-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(3-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(4-метил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(7-метил-1Н-бензоімідазол-2-ілметил)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-(3-трифторметилфеніл)пентан-2-ол;

1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

5-фтор-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)феніл;

4-(5-бром-4-фтор-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;

1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(2-метоксифеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2-метоксифеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
4-бром-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-5-карбонітрил;

2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-3-карбонітрил;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-ілметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-фенілпентан-2-ол;
 метиловий ефір 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-(5-трифторметил-1Н-індол-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-(7-фтор-1Н-індол-2-ілметил)-3-гідрокси-1,1-диметилбутил]фенол;
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;

4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметил-4-тіофен-3-ілпентан-2-ол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(3-фторфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 3-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
 метиловий ефір 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 метиловий ефір 2-[4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-(2,6-диметилфеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
 3-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-3-(1Н-індол-2-ілметил)-1,1-диметилбутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил.
 Наступні сполуки формули (ІВ) згідно із даним винаходом продемонстрували більшу активність при дослідженні ГР-зв'язування:
 5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(бензимидазол-2-ілметил)-2,2,5-триметилгексан-3-ол;
 4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-фтор-2-(індол-2-ілметил)-4-метилпентан-3-ол;
 1-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-2,5-диметилгексан-3-ол;
 5-(5-фтор-2-метоксифеніл)-3-(індол-2-ілметил)-5-метилгексан-3-ол;
 2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол.
 На додаток, були протестовані наступні сполуки формули (ІА) згідно із даним винаходом й одним або більше описаним вище методам аналізу показана активність цих сполук як можливих агоністів функціонування глюкокортикоїдного рецептора:
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 2-(2,6-дихлорпіридин-4-ілметил)-1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метилпентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
 4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-2-(ІА-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;

2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-(7-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-(4-фторфеніл)-2-(5-фторхінолін-4-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(2-метоксибеніл)-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-(2-метоксибеніл)-4-метилпентан-2-ол;
2-[4-(5-фтор-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-хінолін-4-ілметилпентан-2-ол;
4-(5-бром-2-метоксибеніл)-1,1,1-трифтор-2-(1Н-індол-2-ілметил)-4-метилпентан-2-ол;
2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(5-бром-2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
4-бром-2-(4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-хінолін-4-ілметилбутил)фенол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
2-[4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(3-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
1,1,1-трифтор-4-метил-4-феніл-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-1,1,1-трифтор-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;

2-(2-гідрокси-4-метил-4-феніл-2-трифторметилпентил)-1Н-індол-5-карбонітрил;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін-4-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 5-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 2-[4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(4-фторфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 2-[4-(5-фтор-2-метилфеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-5-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1-[4-(2,3-дигідробензофуран-7-іл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-1Н-індол-3-карбонітрил;
 4-фтор-2-[4,4,4-трифтор-3-гідрокси-1,1-диметил-3-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)бутил]фенол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-4-метил-2-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 1,1,1-трифтор-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-2-(3-метил-1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-ілметил)пентан-2-ол;
 2-[4-(5-фтор-2-гідроксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил;
 2-[2-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил; і
 2-[4-(5-бром-2-метоксифеніл)-2-гідрокси-4-метил-2-трифторметилпентил]-4-метил-1Н-індол-6-карбонітрил.

Наступні сполуки згідно із даним винаходом формули (ІВ) були протестовані й, як було виявлено при використанні одного або більше вищевказаних методів дослідження, мають активність як агоністи функціонування глюкокортикоїдного рецептора:

2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-1-(1Н-індол-2-іл)-4-метилпентан-2-ол; і
 2-циклопропіл-4-(5-фтор-2-метоксифеніл)-4-метил-1-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-2-іл)пентан-2-ол.

Даний винахід також стосується способів модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора в пацієнта, який включає введення пацієнтові сполуки згідно із даним винаходом. Якщо метою модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора в пацієнта євилікувати захворювання або хворобливий стан, то для введення переважно використовують терапевтично або фармацевтично ефективну кількість фармацевтично

прийнятної сполуки згідно із даним винаходом. Якщо метою модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора в пацієнта є діагностика або інша мета (наприклад, встановлення можливості проведення терапевтичного лікування пацієнта або чутливості до різних субтерапевтичних доз сполуки згідно із даним винаходом), введення переважно включає ефективну кількість сполуки згідно із даним винаходом, тобто кількість, необхідна для того, щоб одержати необхідний ефект або необхідний ступінь модулювання.

Способи терапевтичного використання

Як вказувалося вище, сполуки згідно із даним винаходом корисні для модулювання функціонування глюкокортикоїдного рецептора. При здійсненні цього сполуки знаходять терапевтичне застосування для лікування таких захворювань і хворобливих станів, медіатором яких є функціонування глюкокортикоїдного рецептора або для лікування таких захворювань, які стан пацієнта при яких могло покращитися при модулюванні функціонування глюкокортикоїдного рецептора.

Оскільки сполуки згідно із даним винаходом модулюють функціонування глюкокортикоїдного рецептора, вони можуть бути дуже корисні при прояві протизапальної й антиалергічної, імуносупресивної й антипроліферативної активності й ці сполуки можуть бути використані пацієнтами як лікарські засоби, особливо у вигляді фармацевтичних композицій, як показано нижче, для лікування захворювань і хворобливих станів.

Сполуки - агоністи згідно із даним винаходом можуть бути використані пацієнтами при лікуванні наступних захворювань або хворобливих станів або при показаннях, які супроводжуються запальним, алергічним або проліферативним процесами:

(i) Захворювання легень: хронічні обструктивні захворювання легень будь-якого генезу, особливо, бронхіальна астма й хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ); больовий респіраторний синдром у дорослих (ARDS); бронхоектазія; бронхіти різного генезу; всі форми рестриктивних захворювань легень, особливо, алергічний альвеоліт; всі форми едеми легені, особливо, токсична едема легені; всі форми інтерстиціального захворювання легені будь-якого генезу, наприклад, радіаційний пневмоніт; а також саркоїдоз і гранулематоз, особливо, саркома Бека.

(ii) Ревматичні захворювання або аутоімунні захворювання, або захворювання суглобів: всі форми ревматичних захворювань, зокрема, ревматоїдний артрит, ревматична атака й ревматична поліміалгія; реактивний артрит; ревматичні захворювання м'яких тканин; запальні захворювання м'яких тканин іншого генезу; синдроми артриту при дегенеративних захворюваннях суглобів (артрози); травматичний артрит; дифузійні хвороби сполучної тканини будь-якого генезу, наприклад, системна еритематозний вовчок, склеродерма, поліміозит, дерматомиозит, синдром Шегрена, захворювання Стілла (юнацький ревматоїдний артрит) і синдром Фелті (ревматоїдний артрит зі спленомегалією і лейкопенією);

(iii) Алергічні захворювання: всі форми алергічної реакції, наприклад, ангіоневротичний на-

бряк, сінна гарячка, укуси комахи, алергічні реакції на лікарські засоби, замінники крові, контрастні агенти й т.п., анафілактичний шок (анафілаксія), кропивниця, набряк Квінке й контактний дерматит;

(iv) Захворювання кровоносних судин: вузликовий (нодозний) панартеріїт, нодозний (вузликовий) поліартеріїт, скроневий артеріїт, гранулематоз Вегнера, гігантоклітинний артрит і вузлувата еритема;

(v) Дерматологічні захворювання: atopічний дерматит, особливо, у дітей; псоріаз; червоний волосистий пітіріаз; еритематозні захворювання, викликані різними впливами, наприклад, такими як вплив опромінення, хімікатів, опіки й т.п.; бульозний дерматоз; захворювання ліхеноїдного комплексу, свербіж (наприклад, алергічного генезу); себорейний дерматит; рожеві (червоні) вугри; звичайна пухирчатка; ексудативна багатоформна еритема; баланіт; вульвіт; облісіння, наприклад, таке як при вогнищевій алопеції; і шкірна Т-клітинна лімфома;

(vi) Захворювання нирок: нефротичний синдром; і всі види нефриту, наприклад, гломерулонефрит;

(vii) Захворювання печінки: гострий розпад клітин печінки; гострий гепатит різного генезу, наприклад, вірусним, токсичним, індукованим прийомом лікарських засобів; і хронічно агресивний та/або хронічно періодичний гепатит;

(viii) Шлунково-кишкові захворювання: запальні захворювання кишечника, наприклад, гранулематозний ентерит (хвороба Крона), виразковий кроїть; гастрит; пептичний езофагіт (рефлюксний езофагіт); і гастроентерит іншого генезу, наприклад, глютеніт; хвороба;

(ix) Проктологічні захворювання: анальна екзема; тріщини; геморої; і ідіопатичний проктит;

(x) Захворювання очей: алергічний кератит, увеїт, або запалення райдужної оболонки ока; кон'юнктивіт; блефарит; неврит зорового нерва; хлоридит; і симпатична офтальмія;

(xi) Захворювання вуха, горла й носа (ЛОР-захворювання): алергічний риніт або сінна гарячка; зовнішній отит, наприклад, викликаний контактною екземою, інфекцією й т.п.; і середній отит;

(xii) Неврологічні захворювання: набряк головного мозку, особливо, набряк головного мозку, зв'язаний з пухлиною; розсіяний склероз; гострий енцефаломієліт; менінгіт; гостра травма спинного мозку; порушення мозкового кровообігу; і різні форми приступів, наприклад, кивальна судомо;

(xiii) Захворювання крові: придбана гемолітична анемія; і ідіопатична тромбоцитопенія;

(xiv) Пухлини: гостра лімфатична лейкемія; лімфобластома; лімфогранулематоз; лімфосаркома; великі метастази, особливо в молочній залозі, бронхах, і карцинома передміхурової залози;

(xv) Ендокринні захворювання: ендокринна офтальмопатія; ендокринна орбітопатія; тиреотоксичний криз; тиреоїдит Де Кервана (підгострий тиреоїдит); тиреоїдит Хашимото; дифузійний токсичний зоб; гранулематозний тиреоїдит; лімфоматозна бластома щитовидної залози; і базедова хвороба;

(xvi) Пересадження органів і тканин, і реакції трансплантат проти хазяїна;

(xvii) Складні шоківі стани; наприклад, септичний шок, анафілактичний шок і системний синдром реакції на запалення (SIRS);

(xviii) Замісна терапія: при вродженій первинній недостатності наднирників, наприклад, при адреногенітальному синдромі; при набутій первинній недостатності наднирників, наприклад, при адисонавій хворобі, при аутоімунному адреналіті, у випадку пост-інфекції, пухлин, метастазів і т.п.; при вродженій вторинній недостатності наднирників, наприклад, при вродженому гіпопітuitarизмі; і набутій вторинній недостатності наднирників, наприклад, у випадку пост-інфекції, пухлин, метастазів і т.п.;

(xix) біль запального генезу, наприклад, люмбаго; і

(xx) різні інші захворювання або хворобливі стани, включаючи діабет типу I (інсулінзалежний діабет), остеоартрит, синдром Пейна-Барре, респіраторна після черезшкірної трансплюмінальної ангіопластики, хвороба Альцгеймера, гострий і хронічний біль, атеросклероз, реперфузійні травми, захворювання, зв'язані з резорбцією кістки, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, термічне ушкодження, множинні ушкодження органів внаслідок травми, гострий гнійний менінгіт, некротизуючий ентероколіт і синдроми, зв'язані з гемодіалізом, лейкофорезом і трансфузією гранулоцитів.

На додаток, сполуки згідно із даним винаходом можуть бути корисні для лікування будь-яких інших захворювань і хворобливих станів, які не згадувалися вище, для лікування яких використали, використовують або будуть використати синтетичні глюкокортикоїди [див., наприклад, H. J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology, Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998, включено повністю в даний опис як посилання]. Більшість або всі можливі показання від (i) до (xx), вказані вище, докладно описані в [монографії H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien]. Крім того, сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути використані для лікування порушень і розладів інших, ніж перераховані вище або згадані й заявки, які обговорювалися в контексті, включаючи розділ «Попередній рівень техніки».

Сполуки - антагоністи згідно із даним винаходом, незалежно від того, чи проявляють вони антагоністичні властивості повністю або частково, можуть бути використані для лікування пацієнтів як лікарські засоби, призначені для лікування наступних хворобливих станів або при наступних показаннях, без обмежень: діабет типу II (інсулін-незалежний діабет); ожиріння, серцево-судинні захворювання; високий артеріальний тиск; артеріосклероз; неврологічні захворювання, наприклад, такі як психоз і депресія; пухлини наднирників і гіпофіза; глаукома; і синдром Кушинга (гіперадrenalокортицизм), у результаті наявності пухлин, які

виділяють адренокортикотропні, типу аденоми гіпофіза. Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом корисні для лікування ожиріння й хворобливих станів або при всіх вказаних нижче показаннях, які стосуються порушеного метаболізму жирних кислот, такому як гіпертензія, атеросклероз й інші серцево-судинні захворювання, при використанні сполук згідно із даним винаходом, які є ГР-антагоністами (антагоністами глюкокортикостероїдного рецептора), можливо антагоністичний вплив як на метаболізм вуглеводів, так і жирних кислот. Таким чином, сполуки - антагоністи, які є предметом даного винаходу, корисні для лікування всіх захворювань і хворобливих станів, які зв'язані з метаболізмом вуглеводів, білків і ліпідів і можуть включати захворювання й хворобливі стани, які приводять до катаболізму, такі як м'язова слабкість (як приклад метаболізму білків).

Способи застосування для діагностики

Сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути використані при діагностиці в комерційних й інших цілях як стандарти при дослідженні конкурентного зв'язування. У випадку такого використання можуть бути використані безпосередньо сполуки або сполуки можуть бути модифіковані за допомогою введення радіоізотопної, люмінесцентної, флуоресцентної мітки або подібної мітки для того, щоб одержати радіоізотопну, люмінесцентну або флуоресцентну пробу, як це відомо фахівцям в даній галузі техніки й описано в: [Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6th Edition, R.P. Haugland (ed.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (ed.), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme (ed.), Oxford: IRL Press, 1992, всі ці джерела інформації включені в повному обсязі в текст заявки як посилання].

Загальні методи введення й фармацевтичні композиції

При використанні як фармацевтичні засоби сполуки згідно із даним винаходом звичайно вводять у вигляді фармацевтичних композицій. Такі композиції можна одержати з використанням методик, добре відомих в галузі фармацевтики, і такі композиції включають принаймні одну сполуку згідно із даним винаходом. Сполуки згідно із даним винаходом також можливо вводити окремо, або в сполученні з допоміжними добавками, які збільшують стабільність сполук згідно із даним винаходом, у деяких варіантах здійснення даного винаходу полегшують введення фармацевтичних композицій, які містять такі добавки, підвищують розчинність або диспергованість, забезпечують можливість проведення допоміжного лікування й т.п. Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути використані самі по собі або в сполученні з іншими активними сполуками згідно із даним винаходом, також необов'язково в сполученні з іншими фармакологічно активними сполуками. Як правило, сполуки згідно із даним винаходом вводять у терапевтично або фармацевтично ефективній кількості, але також їх можливо вводити в менших кількостях для діагностичних або інших цілей.

Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом можуть бути застосовуватися в сполученні із глюкокортикоїдами або кортикостероїдами. Як указувалося вище, звичайна терапія ряду імунних і запальних порушень або розладів включає введення кортикостероїдів, які мають здатність пригнічувати імунологічну й запальну реакції. [A. P. Truhan et al, Annals of Allergy, 1989, v.62, pp.375-391; J.D. Baxter, Hospital Practice, 1992, v.27, pp.111-134; R.P. Kimberly, Curr. Opin. Rheumatol., 1992, v.4, pp.325-331; M.H. Weisman, Curr. Opin. Rheumatol., 1995, 7, pp.183-190; W. Sterry, Arch. Dermatol. Res., 1992, v.284 (Suppl.), pp S27-S29]. Однак, незважаючи на багато терапевтичних переваг, застосування кортикостероїдів зв'язане з рядом побічних ефектів, які змінюються від незначних до таких, які можливо представляють загрозу життю, особливо при тривалому прийомі або високих дозуваннях стероїдів. Відповідно до цього, способи й композиції, які дають можливість використати більш низькі ефективні дозування кортикостероїдів (які позначаються як «стероїди "обережної" дії») були б досить доцільні для того, щоб можна було уникнути небажаних побічних ефектів. Сполуки згідно із даним винаходом забезпечують таку обережну дію стероїдів, виявляючи необхідну терапевтичну дію при використанні менших доз і при не настільки частому введенні глюкокортикоїдів або кортикостероїдів.

Введення сполук згідно із даним винаходом в чистому вигляді або у вигляді відповідних фармацевтичних композицій може бути здійснене з використанням будь-якого прийнятого способу введення фармацевтичних композицій. У такий спосіб можливо здійснювати пероральне, трансбукальне (наприклад, під'язикове), назальне, парентеральне, місцеве, трансдермальне, вагінальне або ректальне введення, введення у вигляді твердої або напівм'якої дозованої форми, ліофілізованого порошку або у вигляді рідкої дозованої форми, наприклад, у вигляді таких форм як таблетки, супозиторії, пілюлі, м'які еластичні й тверді желатинові капсули, порошки, розчини, суспензії або аерозолі або подібні до них форми, переважно, у вигляді одичинних дозованих форм, які прийнятні для простого введення точних дозувань. Фармацевтичні композиції, як правило, будуть включати загальноприйнятий фармацевтично прийнятний носій або наповнювач і сполуку згідно із даним винаходом у вигляді активного агента, і, на додаток, можуть медичні агенти, фармацевтичні агенти, носії, допоміжні речовини, розріджувачі, наповнювачі або їх комбінації. Такі фармацевтично прийнятні наповнювачі, носії або добавки, а також способи приготування фармацевтичних композицій для різних способів введення добре відомі фахівцям в даній галузі техніки. Рівень техніки описаний, наприклад, в: [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel, N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug

Delivery Systems, 5th ed., Lea й Febiger, 1990; всі ці джерела інформації включені в повному обсязі в текст заявки як посилання для переважного опису попереднього рівня техніки].

Як буде зрозуміло фахівцям в даній галузі техніки, для використання у фармацевтичній композиції слід вибирати таку форму сполуки згідно із даним винаходом (наприклад, сіль), яка буде мати підходящі фізичні характеристики (наприклад, розчинність у воді), необхідними для ефективності композиції.

Фармацевтичні композиції, які підходять для трансбукального (під'язичного) введення включають льодяники, які містять сполуку згідно із даним винаходом й основу, яка забезпечує смак і запах, звичайно сахарозу й смолу акації й трагакантову камедь, і пастилки, які включають сполуку й інертну основу, таку як желатин або гліцерин, або сахарозу або смолу акації.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального введення, включають стерильні водні препарати сполук згідно із даним винаходом. Такі препарати переважно вводять внутрішньовенно, хоча введення також можна ефективно здійснювати за допомогою підшкірної, внутрішньом'язової або інтрадермальної ін'єкції. Як основу придатних для ін'єкцій фармацевтичних композицій звичайно використовують придатний для ін'єкцій стерильний фізіологічний розчин, забуферений фосфатом фізіологічний розчин, масляні суспензії або інші придатні для ін'єкцій носії, відомі з попереднього рівня техніки, і як правило, у стерильному стані й ізотонічні по відношенню до крові. Отже, придатні для ін'єкцій фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені у вигляді стерильного розчину для ін'єкцій або стерильної суспензії в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, включаючи 1,3-бутандіол, воду, розчин Рінгера, ізотонічний розчин хлориду натрію, жирні (нелеткі) масла, наприклад, такі як синтетичні моно- або дигліцериди, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота й подібні до них речовини. Такі придатні для ін'єкцій фармацевтичні композиції готують відповідно до рецептури відповідно до методик, відомих з попереднього рівня техніки з використанням підходящих диспергувальних або загущуючих агентів, або суспендувальних агентів. Придатні для ін'єкцій композиції будуть, як правило, містити від 0,1 до 5%мас./мас., сполуки згідно із даним винаходом.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пілюлі, порошки й гранули. Для можливості такого перорального введення фармацевтично прийнятну композицію, яка містить сполуку (сполуки) згідно із даним винаходом одержують за допомогою введення якого-небудь звичайно використовуваного наповнювача, наприклад, такого як маніт фармацевтичної чистоти, лактоза, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, стеарат магнію, натрієва сіль сахарину, тальк, похідні ефірів целюлози, глюкоза, желатина, сахароза, цитрат, пропілгалат і подібні до них сполуки. Такі тверді фармацевтичні композиції можуть включати склади, добре відомі з попереднього рівня техніки, із здійсненням при

цьому пролонгованої доставки або сповільненого вивільнення лікарського засобу в шлунково-кишковий тракт із використанням будь-якого механізму вибраного з ряду, який включає, але не обмежується вказаним, такі механізми, як залежне від рН середовища вивільнення з дозованої форми при зміні рН у тонкій кишці, повільне руйнування таблетки або капсули, збереження у шлунку внаслідок фізичних властивостей композиції, біоадгезія дозованої форми до слизової оболонки кишкового тракту або ферментативне вивільнення активного лікарського засобу з дозованої форми.

Рідкі дозовані форми для перорального введення сполук включають емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири, які необов'язково містять фармацевтичні допоміжні речовини й носії, наприклад, такий як вода, фізіологічний розчин, водна декстроза, гліцерин, етанол і подібні до них речовини. Такі композиції також можуть містити додаткові допоміжні речовини, такі як змочувальні, емульгуювальні, суспендувальні, підсолоджувальні, поліпшуючі смак і запахи й ароматизувальні агенти.

Дозовані форми для місцевого введення включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, аерозолі, засоби, які застосовують при інгаляціях, очні мазі, краплі для очей або вух, імпрегнованні перев'язні матеріали й аерозолі, і можуть містити підходящі загальноприйнятні добавки, такі як консерванти, розчинники, для того, щоб сприяти прониканню лікарського засобу й пом'якшувачій дії мазей і кремів. Місцеве введення може здійснюватися один раз на день або більше, ніж один раз на день, виходячи зі звичайних медичних рекомендацій. Крім того, переважні сполуки згідно із даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній формі за допомогою місцевого введення з використанням підходящого інтраназального носія. Композиції також можуть містити сумісні загальноприйнятні носії, наприклад, такі як основа для крему або мазі й етанол або олеїловий спирт у випадку лосьйонів. Такі носії можуть бути присутнім у кількості приблизно від 1% аж до приблизно 98% від кількості композиції, більш характерно, вони становлять до приблизно 80% від кількості композиції.

Також можливо здійснювати трансдермальне введення. Фармацевтичні композиції, придатні для трансдермального введення, можуть бути представлені у вигляді дискретних пластирів, виконаних у такий спосіб щоб вони залишалися в тісному контакті з епідермісом реципієнта протягом тривалого періоду часу. При введенні у вигляді системи трансдермальної доставки дозоване введення, звичайно, є швидше безперервним, ніж періодичним у всьому інтервалі дозування. У таких пластирах сполука згідно із даним винаходом міститься необов'язково у вигляді забуференого водного розчину, розчиненої та/або диспергированої в адгезиві, або сполука диспергирована в полімері. Підходяща концентрація активної сполуки становить приблизно від 1% до 35%, переважно, приблизно від 3% до 15%.

Для введення за допомогою інгаляції сполуки згідно із даним винаходом доставку здійснюють у

вигляді аерозолі за допомогою пристрою у вигляді помпи для розпилення, яка не потребує використання стисненого газу, за допомогою упаковки під надлишковим тиском або аерозольним апаратом з використанням підходящого газу-вистискувача в аерозольному балончику, наприклад, такого як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, тетрафторетан, гептафторпропан, діоксид вуглецю або іншого підходящого газу. У кожному разі одинична доза аерозолі може бути отримана з використанням клапана, який забезпечує доставку відміряної кількості, тобто для контролюваного й відтвореного введення сполуки згідно із даним винаходом використовують дозувальний інгалятор. Такі пристрої - інгалятори, аерозольні апарати або нульверизатори відомі з попереднього рівня техніки, наприклад, описані в [заявках РСТ, номери публікації WO 97/12687 (зокрема, показані на Фіг.6, де наведена схема комерційно доступного аерозольного апарата RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; і WO 97/20590, всі ці джерела інформації включені в повному обсязі в текст заявки як посилання].

Ректальне введення може бути здійснене з використанням супозиторіїв, які містять разову дозу, у яких сполуку згідно із даним винаходом змішують із низькоплавкими водорозчинними або твердими нерозчинними твердими речовинами, такими як жири, олія какао, гліцеринізований желатин, гідровані рослинні масла, суміші поліетиленгліколів з різною молекулярною масою або складні ефіри поліетиленгліколів і жирних кислот або подібні до них речовини. Активна сполука звичайно являє собою менший за кількістю компонент, часто її кількість становить від приблизно 0,05 до 10% за масою, решта становить компонент-основа.

У всіх вищевказаних фармацевтичних композиціях сполуки згідно із даним винаходом використовують разом із прийнятним наповнювачем або носієм. Такі носії або наповнювачі, безумовно, повинні бути прийнятними в розумінні сумісності з іншими інгредієнтами композиції й не повинні завдавати шкоди пацієнтові. Носій або наповнювач можуть бути або рідкими, або твердими, і переважно, входять до складу композиції з одержанням при цьому одиничної дозованої форми, наприклад, такої як таблетка, яка може містити від 0,05% до 95% за масою активної сполуки. Такі носії або наповнювачі включають інертні наповнювачі або розріджувачі, в'язучі, змащувальні речовини, агенти, які сприяють розпаду лікарської форми, розчин інгібіторів, прискорювачі ресорбції, агенти, які сприяють абсорбції й підфарбовувальні речовини. Підходящі в'язучі включають крохмаль, желатину, природні цукри, такі як глюкоза або β-лактоза, кукурудзяний сироп, природні й синтетичні смоли, такі як акація, трагакант або альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски й подібні до них речовини, речовини, змащувальні речовини включають олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію й подібні до них речовини. Агенти, які сприяють розпаду лікарської форми, включають крохмаль, метилцелюлозу, агар, бен-тоніт, ксантанову смолу й подібні до них речовини.

Як правило, терапевтично ефективна денна доза становить від приблизно 0,001мг до приблизно 15мг/кг маси тіла на день для сполуки згідно із даним винаходом; переважно, від приблизно 0,1мг до приблизно 10мг/кг маси тіла в день; і найбільш переважно, від приблизно 0,1мг до приблизно 1,5мг/кг маси тіла в день. Наприклад, при введенні сполуки згідно із даним винаходом пацієнтові, маса тіла якого становить 70кг, інтервал дозувань буде становити від приблизно 0,07мг до приблизно 1050мг у день, переважно від приблизно 7,0мг до приблизно 700мг у день, і найбільш переважно, від приблизно 7,0мг до приблизно 105мг у день. Для встановлення оптимальних рівня дозувань і режиму введення може знадобитися використання звичайних методик оптимізації.

Фармацевтично прийнятні носії й наповнювачі включають всі вищевказані добавки й подібні до них речовини.

Приклади фармацевтичних композицій

А. Таблетки	
Компонент	Кількість на таблетку (мг)
активна сполука	100
лактоза	140
кукурудзяний крохмаль	240
полівінілпіролідон	15
стеарат магнію	5
Сумарна кількість	500

Змішують ретельно подрібнену активну сполуку, лактозу й деяку кількість кукурудзяного крохмалю. Суміш просіюють через сито, змочують розчином полівінілпіролідону у воді, вимішують, піддають вологому гранулюванню й висушують. Отримані гранули, кукурудзяний крохмаль, який залишився, і стеарат магнію просіюють і змішують. Потім суміш пресують, одержуючи при цьому таблетки підходящої форми й розміру.

Б. Таблетки	
Компонент	Кількість на таблетку (мг)
активна сполука	80
лактоза	55
кукурудзяний крохмаль	190
полівінілпіролідон	15
стеарат магнію	2
мікрористалічна целюлоза	35
натрієва сіль карбоксиметилкрохмалу	23
Сумарна кількість	400

Змішують ретельно подрібнену активну сполуку, деяку кількість кукурудзяного крохмалю, лактозу, мікрористалічну целюлозу й полівінілпіролідон, отриману суміш просіюють через сито й переробляють із кукурудзяним крохмалем, який залишився, і водою, одержуючи при цьому грануляту, який висушують і просіюють через сито. Додають натрієву сіль карбоксиметилкрохмалу й стеарат магнію, змішують й отриману суміш пресують, одержуючи при цьому таблетки підходящої форми й розміру.

В. Таблетки з покриттям	
Компонент	Кількість на таблетку (мг)
активна сполука	5
лактоза	30
кукурудзяний крохмаль	41,5
полівінілпіролідон	3
стеарат магнію	0,5
Сумарна кількість	90

Активну сполуку, кукурудзяний крохмаль, лактозу й полівінілпіролідон ретельно перемішують і змочують водою. Зволожену масу пропускають через сито з розміром комірки 1мм, висушують приблизно при 45°C і просіюють отримані гранули через те ж саме сито. Після додавання стеарату магнію й змішування в апараті для виготовлення таблеток одержують опуклу основу таблеток діаметром 6мм. На цю основу таблеток потім звичайним чином наносять покриття, яке складається в основному із цукру й тальку. На закінчення сформовані таблетки з покриттям полірують із використанням воску.

Г. Капсули	
Компонент	Кількість на капсулу (мг)
активна сполука	50
кукурудзяний крохмаль	268,5
стеарат магнію	1,5
Сумарна кількість	320

Сполука й кукурудзяний крохмаль змішують і змочують водою. Зволожену масу просіюють через сито й висушують. Сухі гранули просіюють через сито й змішують зі стеаратом магнію. Отриману суміш упаковують у тверді желатинові капсули розміру 1.

Д. Розчин в ампулах	
Компонент	Кількість на ампулу
активна сполука	50мг
хлорид натрію	50мг
вода для ін'єкцій	5мл

Активну сполуку розчиняють у воді без введення регуляторів рН або необов'язково при рН від 5,5 до 6,5 і потім додають хлорид натрію для одержання ізотонічного розчину. Отриманий розчин відфільтровують для видалення пірогенів і фільтрат переносять в асептичних умовах в ампули, які стерилізують і герметично закривають за допомогою заплавлення. Ампули містять по 5мг, 25мг й 50мг активної сполуки.

Е. Супозиторії	
Компонент	Кількість на супозиторій(мг)
активна сполука	50
твердий жир	1650
Сумарна кількість	1700

Твердий жир розплавляють. При 40°C у ньому гомогенно диспергують подрібнену активну сполуку. Отриману суміш охолоджують до 38°C і виливають у злегка охолоджені форми для супозиторіїв.

Є. Дозований аерозоль	
Компонент	Кількість
активна сполука	0,005
триолеат сорбіту	0,1
монофтортрихлорметан і дифтордихлорметан (у співвідношенні 2:3)	до 100

Суспензію переносять у звичайні контейнери для аерозолів з дозуючим клапаном. Переважно, на одне упорскування використовують 50 мкл суспензії. Активна сполука, якщо необхідно, також може дозуватися в більших кількостях (наприклад, 0,02% по масі).

Ж. Порошок для інгаляції	
Компонент	Кількість
активна сполука	1,0мг
моногідрат лактози	до 25мг

З. Порошок для інгаляції	
Компонент	Кількість
активна сполука	2,0мг
моногідрат лактози	до 25мг

И. Порошок для інгаляції	
Компонент	Кількість
активна сполука	1,0мг
моногідрат лактози	до 5мг

І. Порошок для інгаляції	
Компонент	Кількість
активна сполука	2,0мг
моногідрат лактози	до 5мг

У прикладах Ж, З, И та І порошок для інгаляції одержують, як це загальноприйнято, звичайним чином за допомогою ретельного змішування інгредієнтів.