

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4682192号

(P4682192)

(45) 発行日 平成23年5月11日 (2011.5.11)

(24) 登録日 平成23年2月10日 (2011.2.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/12 (2006.01)

C O 7 D 209/12 C S P

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

請求項の数 30 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-511949 (P2007-511949)
(86) (22) 出願日 平成17年4月26日 (2005.4.26)
(65) 公表番号 特表2007-536300 (P2007-536300A)
(43) 公表日 平成19年12月13日 (2007.12.13)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2005/004454
(87) 国際公開番号 W02005/105791
(87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
審査請求日 平成19年1月5日 (2007.1.5)
(31) 優先権主張番号 04101889.6
(32) 優先日 平成16年5月3日 (2004.5.3)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(74) 代理人 100113653
弁理士 東田 幸四郎
(74) 代理人 100116919
弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

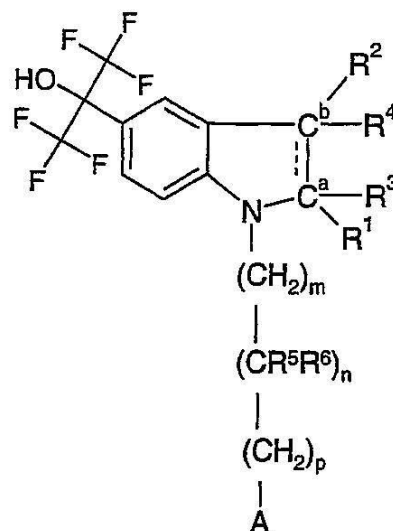
(54) 【発明の名称】 肝X受容体モジュレータとしてのインドリル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

(式中、

20

R^1 は、水素、アルキル、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシアルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノまたはハロゲンであり；

R^3 は、水素またはアルキルであり；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R^5 および R^6 は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

Aは、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールおよびヘテロシクリルは、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルオキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシ（カルボキシ）アルキルアリール、ヒドロキシ（アルコキシカルボニル）アルキルアリール、ヒドロキシ（アミノカルボニル）アルキルアリール、およびピリジニルから独立して選択される置換基1～3個により場合により置換されており；

m、n、およびpの合計が、1、2、3または4であることを前提として、

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1であり；

pは、0、1、2または3であり；

炭素原子： C^a および C^b の間の結合は、炭素-炭素単結合または二重結合であるが、 C^a および C^b の間の結合が、炭素-炭素二重結合である場合には、 R^3 および R^4 は、存在しない）で示される化合物（ここで、該化合物は、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-3-メチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2-n-ブチル-2，3-ジヒドロ-3-エチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-3，3-ジメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールでない）、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルであって、Aの置換基におけるカルボキシル基のメトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、およびピバロイルオキシメチルエステル。

【請求項2】

R^1 が、水素、アルキル、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシアルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノまたはハロゲンであり；

R^3 が、水素またはアルキルであり；

R^4 が、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R^5 および R^6 が、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

Aが、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールおよびヘテロシクリルが、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルオキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシ（カルボキシ）アルキルアリール、ヒドロキシ（アルコキシカルボニル）アルキルアリール、ヒドロキシ（アミノカルボニル）アルキルアリール、およびピリジニルから独立して選択される置換基1～3個により場合により置換されており；

m、n、およびpの合計が、1、2、3または4であることを前提として、

mが、0、1、2または3であり；

nが、0または1であり；

pが、0、1、2または3であり；

炭素原子： C^a および C^b の間の結合が、炭素-炭素単結合または二重結合であるが、 C^a および C^b の間の結合が、炭素-炭素二重結合である場合には、 R^3 および R^4 が存在しない、請求項1記載の化合物（ここで、該化合物は、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-3-メチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2-n-ブチル-2，3-ジヒドロ-3-エチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、2-（1-ベンジル-2，3-ジヒドロ-3，3-ジメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル）-1，1，1，3，3，3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールでない）、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルであって、Aの置換基におけるカルボキシル基のメトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、およびピバロイルオキシメチルエステル。

【請求項3】

R^1 が、メチルである、請求項1～2のいずれか1項記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が、水素、アルキルまたはハロゲンである、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

10

20

30

40

50

R²が、水素である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R³が、水素である、請求項1～5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

R⁴が、水素である、請求項1～6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R⁵およびR⁶の一方が、水素であり、他方が、ヒドロキシアルキルまたはアリールである、請求項1～7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

mが、0または1である、請求項1～8のいずれか1項記載の化合物。

10

【請求項10】

nが、0である、請求項1～7および9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】

pが、0または1である、請求項1～10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

mが、1であり、nが、0であり、pが、0である、請求項1～7および9～11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】

炭素原子：C^aおよびC^bの間の結合が、炭素－炭素単結合である、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項14】

炭素原子：C^aおよびC^bの間の結合が、炭素－炭素二重結合であり、そしてR³およびR⁴が、存在しない、請求項1～12のいずれか1項記載の化合物。

【請求項15】

Aが、フェニル、オキサゾリル、キノリニル、チアゾリル、ナフタレニル、ベンゾチオフエニル、イソキサゾリル、キノリニル、ピリジニル、2H-ピラゾール-3-イルまたはイソオキサゾリルであり、ここで、フェニル、オキサゾリル、キノリニル、チアゾリル、ナフタレニル、ベンゾチオフエニル、イソキサゾリル、キノリニル、ピリジニル、2H-ピラゾール-3-イルおよびイソオキサゾリルが、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ペリリジニルカルボニルアリールおよびペリリジニルカルボニルオキシアリールから独立して選択される置換基1～3個により場合により置換されている、請求項1～14のいずれか1項記載の化合物。

30

40

【請求項16】

Aが、フェニル、オキサゾール-2-イル、またはオキサゾール-4-イルであり、ここで、フェニル、オキサゾール-2-イル、およびオキサゾール-4-イルが、アルキル、トリル、エチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、カルボキシメトキシフェニル、アミノカルボニルメトキシフェニル、カルボキシ

50

フェニル、ヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチルフェニルおよびアミノカルボニルフェニルから独立して選択される置換基 1～3 個により場合により置換されている、請求項 1～15 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

A が、フェニルである、請求項 1～16 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 18】

A が、アルキルである第 1 の置換基とフェニルまたはピリジニルである第 2 の置換基とで置換されたオキサゾリルであり、ここで、フェニルが、ヒドロキシアルキルで置換されている、請求項 1～14 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

A が、2-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル、2-[3-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル、または 5-メチル-2-ピリジン-3-イルオキサゾール-4-イルメチルである、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

2-(1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

2-(1-ベンジル-3-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(3-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル；

2-[1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

2-{1-[2-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イル

10

20

30

40

50

- メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；
- 2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール； 10
- 2-(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- 2-{1-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- 2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- 2-(1-ベンジル-2, 3-ジヨード-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール； 20
- 1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルバルデヒド；
- 2-(1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；
- 2-(1-ベンジル-3-ヨード-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；
- N-ベンジル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド； 30
- 4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル；
- N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-フェネチル-ベンズアミド；
- (メチル-{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンゾイル}-アミノ)-酢酸エチルエステル； 40
- 3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸；
- N-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド；
- {3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-モルホリン-4-イル-メタノン；
- N, N-ジメチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド 50

- ;
- N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド;
- N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンズアミド;
- 2-[1-ベンジル-2-(1-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1-[1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフル
10 オロメチル-エチル)-1H-インドール-2-イル]-プロパン-1-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
- 2-(1-ベンジル-2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- N-シクロヘキシル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]
20 -ベンズアミド;
- 2-[1-(5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
- 2-(2-クロロ-フェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル;
30
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-ortho-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
- 2-(1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}
40 -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(3-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
- 3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
50

2- {1- [2- (3-クロロフェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-フルオロ-3-メチル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;

10

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;

20

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール;

[2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル] -フェニル-酢酸メチルエステル;

2- {1- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール;

30

2- (1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4- (4-トリフルオロメチル-フェノキシ) -ベンジル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;

2- {1- [2- (4-tert-ブチル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

2- (1-ベンズヒドリル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

40

3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -安息香酸;

4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -安息香酸メチルエステル;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [1- (2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル) -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール;

2- {1- [2- (4-クロロフェニル) -5-メチル-チアゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3,

50

- 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロ-フェノキシ)-ベンジル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-イソプロポキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -ピリジン-3-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2- (2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-イソプロピル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (2-メトキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 2- (1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2-エチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸メチルエステル;
- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2- (2-メチル-5-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-5-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- N, N-ジメチル-2- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -アセトアミド;
- 2- {1- [2- (3-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-

10

20

30

40

50

イルメチル] - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - プロパン - 2 - オール ;

4 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - 安息香酸メチルエステル ;

3 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - 安息香酸メチルエステル ;

3 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - 安息香酸 ;

4 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - 安息香酸 ;

3 - { 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - 安息香酸メチルエステル ;

2 - { 1 - [2 - (2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル } - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - プロパン - 2 - オール ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 1 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 1 - [2 - (2 - メトキシー - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 2 - メチル - 1 - [5 - メチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

2 - { 1 - [2 - (4 - ベンジルオキシ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル } - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - プロパン - 2 - オール ;

4 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - フェノール ;

ジメチル - カルバミン酸 4 - { 5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル } - フェニルエステル ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 2 - メチル - 1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 2 - メチル - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 5 - イルメチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

2 - { 1 - [2 - エチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル } - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - プロパン - 2 - オール ;

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - { 2 - メチル - 1 - [2 - メチル - 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

10

20

30

40

50

(4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸メチルエステル;

(4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸;

2- {3-クロロ-1- [2- (3-クロロ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

ピロリジン-1-カルボン酸 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;

モルホリン-4-カルボン酸 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;

2- (2-クロロ-フェニル) -4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-5-カルボン酸;

2- {1- [2- (2-クロロ-フェニル) -5-ヒドロキシメチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

N, N-ジメチル-2- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -アセトアミド;

2- {1- [2- (3-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール;

モルホリン-4-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;

ジメチル-カルバミン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;

ピロリジン-1-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;

(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸メチルエステル;

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル;

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル;

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール

10

20

30

40

50

ー2-イル}ー安息香酸；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール；

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}ー安息香酸；

N, N-ジメチル-3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}ーベンズアミド；

(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}ーフェノキシ)ー酢酸；

N, N-ジメチル-4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}ーベンズアミド；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール；

2- [2, 3-ジメチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

2- (2-クロロフェニル)-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロフェノキシ)-ベンジル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール；および

{3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}ーピペリジン-1-イル-メタノン

からなる群から選択される、請求項1～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項21】

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

2- (1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1

10

20

30

40

50

- , 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2- (3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2- (4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 2- {1- [2- (3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸;
- N, N-ジメチル-2- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -アセトアミド;
- 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸;
- 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸;
- 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール;
- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -酢酸;
- N, N-ジメチル-2- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -アセトアミド;
- 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール

ー 2-イル}ーフェノール；

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ーインドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ー安息香酸；

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]ー2-メチル-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール；

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ーインドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ー安息香酸；

N, N-ジメチル-3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ーインドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ーベンズアミド；

(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ーインドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ーフェノキシ)ー酢酸；

N, N-ジメチル-4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ーインドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ーベンズアミド；および

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]ー2-メチル-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール

からなる群から選択される、請求項 1～20 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 22】

トランス 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル)ー2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ープロパン-2-オール、

2- [1- (2-ベンジル-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル)ー2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ー1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)ー2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]ープロパン-2-オール、

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)ー2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]ーオキサゾール-2-イル}ーフェノール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)ー1H-インドール-5-イル]ープロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]ー2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]ー2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}ープロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [4- (1-ヒドロキシ-エチル)ーフェニル]ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}ー2-メチル-1H-インドール-5-イル)ープロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシ-エチル)ーフェニル]ー5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}ー2-メチル-1

10

20

30

40

50

H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、

(2R) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、

(2S) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、および

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

10

からなる群から選択される、請求項1～19のいずれか1項記載の化合物、あるいは薬学的に許容され得るその塩。

【請求項23】

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [4- (1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、および

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

20

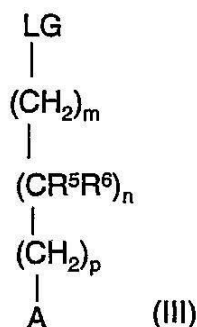
からなる群から選択される、請求項1～19のいずれか1項記載の化合物、あるいは薬学的に許容され得るその塩。

【請求項24】

以下の反応、

a) 式 (III) :

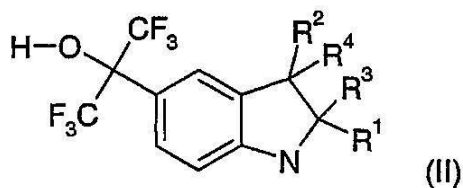
【化2】



30

で示される化合物の存在下での式 (II) :

【化3】



40

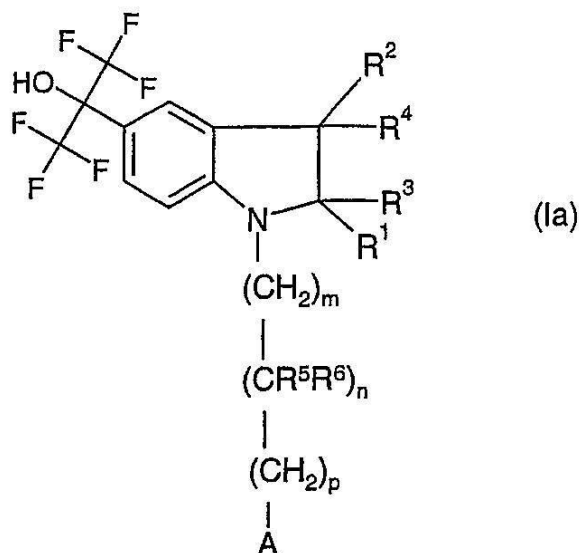
で示される化合物の反応 (式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、m、n および p は、請求項1に定義したとおりであり、そしてLGは、脱離基であり、ここで、ヒドロキシ基は、場合により保護されている) を含む、請求項1～23のいずれか1項記載の式 (I) で示される化合物の製造方法。

50

【請求項 25】

b) 式 (I a) :

【化 4】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n および p は、請求項1に定義したとおりであり、そして R^3 および R^4 は、水素であり、ここで、ヒドロキシ基は、場合により保護されている)で示される化合物の酸化、

20

を含む、請求項1～23のいずれか1項記載の式(I)で示される化合物の製造方法。

【請求項 26】

請求項24又は25記載の方法により製造される、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 27】

治療上活性のある物質として使用される、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 28】

請求項1～23のいずれか1項記載の化合物、および治療上不活性の担体を含む医薬組成物。

30

【請求項 29】

脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞またはアルツハイマー病からなる群より選択されるLXR α および/またはLXR β アゴニストにより調節される疾患の予防および治療用の医薬を製造するための、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 30】

疾患が、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞またはアルツハイマー病である、請求項29記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

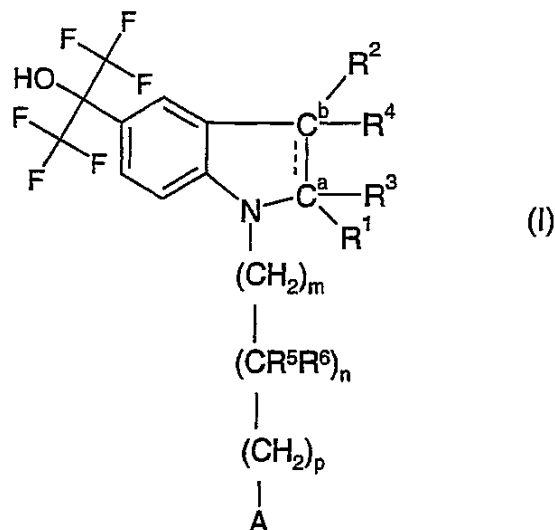
【技術分野】

【0001】

本発明は、肝X受容体モジュレータとして有用な新規インドール誘導体に関する。本発明は、式(I)：

【0002】

【化 5】



10

【0003】

(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシアルキルまたはトリフルオロメチルであり；

20

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノまたはハロゲンであり；

R^3 は、水素またはアルキルであり；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R^5 および R^6 は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

Aは、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールおよびヘテロシクリルは、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルオキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシ（カルボキシ）アルキルアリール、ヒドロキシ（アルコキシカルボニル）アルキルアリール、ヒドロキシ（アミノカルボニル）アルキルアリール、およびピリジニルから独立して選択される置換基1～3個により場合により置換されており；

30

40

m、n、およびpの合計が、1、2、3または4であることを前提として、

mは、0、1、2または3であり；

nは、0または1であり；

pは、0、1、2または3であり；

50

炭素原子：C^aおよびC^bの間の結合は、炭素－炭素単結合または二重結合であるが、C^aおよびC^bの間の結合が、炭素－炭素二重結合である場合には、R³およびR⁴は、存在しない）で示される化合物（該化合物は、2－（1－ベンジル－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－5－イル）－1，1，1，3，3，3－ヘキサフルオロプロパン－2－オールでない）、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルに関する。

【0004】

肝X受容体（LXR）は、核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一種である。LXRは、内因性オキシステロールにより活性化され、遺伝子の転写を調節して複数の代謝経路を制御する。2種のサブタイプLXR α およびLXR β が、記載された（Willy et al., Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1994, 91:10809-13）。LXR β は、広範に発現されるが、LXR α は、主にコレステロール代謝組織（例えば、肝臓、脂肪、腸およびマクロファージ）内で発現される。LXRは、コレステロール吸収の調節、コレステロール排出（胆汁酸合成）、および血漿リポ蛋白質による末梢組織から肝臓へのコレステロール輸送をはじめとする様々な生理学的応答を調節する。LXRは、グルコース代謝、脳内のコレステロール代謝、細胞分化および炎症にも関与する。

【0005】

現在、冠動脈疾患の患者全体の約半数が、低濃度の血漿高比重リポ蛋白質コレステロール（HDL-C）を有する。HDLのアテローム保護機能（atheroprotective function）は、ほぼ25年前に初めて注目され、HDL-Cレベルに影響を与える遺伝子および環境因子の探索が盛んに行われた（Miller NE., Lipids 1978, 13:914-9）。HDLの保護機能は、コレステロール逆輸送と呼ばれる工程での役割からもたらされる。HDLは、動脈壁のアテローム硬化病変内のマクロファージ泡沫細胞など、末梢組織の細胞からのコレステロール除去を仲介する。HDLは、コレステロールを肝臓およびステロール代謝器官に送達し、胆汁に変換して便に排出する。研究により、HDL-Cレベルが、低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-C）レベルと独立して、冠動脈疾患のリスクを予測させることが示された（Gordon et al., Am. J. Med. 1977, 62: 707-14）。

【0006】

現在、20歳以上で35mg/dl未満のHDL-Cを有するアメリカ人の推定年齢別罹患率は、16%（男性）および5.7%（女性）である。HDL-Cの実質的な上昇は、現在では、様々な配合物中のナイアシンで処置することにより実現される。しかし、実質的で好ましくない副作用のため、このアプローチの治療可能性は限定されている。

【0007】

米国の2型糖尿病患者と診断された1400万人のうち90%もの多数が過体重または肥満であり、2型糖尿病患者の高割合が、異常な濃度のリポ蛋白質を有する。研究により、総コレステロール>240mg/dlの罹患率は、糖尿病の男性で37%、女性で44%であることが示された。LDL-C>160mg/dlの割合は、糖尿病の男性および女性で、それぞれ31%および44%であり、HDL-C<35mg/dlについては、それぞれ28%および11%である。糖尿病は、インスリン作用への応答が部分的に障害を受けることで、血中のグルコースレベルを制御する、患者の能力が低下する疾患である。2型糖尿病（T2D）は、非インスリン依存性糖尿病（NIDDM）とも呼ばれ、先進国の糖尿病患者全体の80～90%を悩ませていることが示された。T2Dでは、膵臓のランゲルハンス島は、インスリンを産生し続けている。しかし、インスリン作用の標的器官（主に、筋肉、肝臓および脂肪組織）が、インスリン刺激に対して大きな抵抗を示す。体は、高レベルのインスリンを非生理学的に産生することにより補い続けるが、最終的には、膵臓インスリン産生能の枯渇および不能により、疾患の後期段階でインスリンが減少する。つまり、T2Dは、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧、血管内皮機能障害、および炎症性アテローム硬化症をはじめとする多数の共存症に関連する心臓血管代謝症候群である。

現在の脂質代謝異常および糖尿病の処置の第一線は、一般に、低脂肪で低糖の食事、運動、および体重減量を伴う。しかし、コンプライアンスがあまり高くない場合があり、疾患の進行につれ、脂質調整剤（例えば、脂質代謝異常用のスタチンおよびフィブラート）および血糖降下薬（例えば、インスリン抵抗性用の、スルホニル尿素、メトホルミン、またはPPAR γ アゴニストであるチアゾリジンジオン（TZR）系のインスリン感受性改善薬）を用いた様々な代謝欠陥の処置が必要となる。LXRのモジュレータが治療可能性の高い化合物になり、LXRのモジュレータそのものが血漿脂質プロファイルを改善し、HDL-Cレベルを上昇させるはずであるという証拠が、近年の研究で提示された（Lund et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1169-77）。LXRは、アテローム硬化病変のマクロファージ泡沫細胞からのコレステロール流出を制御することでも知られており、LXRのアゴニストは、アテローム保護性があることが示された（Joseph and Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:192-7）。つまりLXRのモジュレータは、脳卒中および心臓疾患による心臓血管不全および死亡の原因となるアテローム硬化性疾患の効果的な処置となろう。近年の観察から、アテローム保護における役割に加えて、インスリン感受性改善に対してLXRの独立した効果があることも示唆された（Cao et al., J. Biol. Chem. 2003, 278:1131-6）。このため、LXRモジュレータは、現行の治療法に比較して、糖尿病に対する付加的効果と共に、HDL上昇およびアテローム保護に対する優れた治療効力を示す可能性がある。

【0008】

本発明の新規な化合物が、LXR α およびLXR β に結合し、それらを選択的に活性化させるか、またはLXR α およびLXR β を同時活性化させることが見出された。その結果、コレステロール吸収が減少し、HDLコレステロールが増加して、炎症性アテローム硬化が減少する。LXRモジュレータは、脂質代謝異常とコレステロール恒常性の組合わせに多面的に取り組むため、本発明の新規な化合物は、当該技術分野で既に公知の化合物に比較して、高い治療可能性を有する。それゆえそれは、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患の治療および予防に用いることができる。そのような疾患としては、脂質レベルおよびコレステロールレベルの上昇、特に、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病（特に、非インスリン依存性糖尿病）、代謝症候群、脂質代謝異常、アルツハイマー病、敗血症、および炎症性疾患（例えば、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞／肝線維症、乾癬、および皮膚の他の炎症性疾患）、および炎症成分を有する疾患（例えば、アルツハイマー病または障害性／改善性認知機能）が挙げられる。その上、本発明の新規な化合物は、加齢性および遺伝性（例えば、シュタルガルト病）の黄斑変性の治療および予防に用いることができる。本発明は、式（I）で示される化合物、ならびに薬学的に許容され得る担体および／または佐剤を含む医薬組成物にも関する。その上、本発明は、治療活性物質としてのそのような化合物の使用に加え、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患の治療または予防用の医薬を製造するためのその使用にも関する。本発明は更に、式（I）で示される化合物の製造方法に関する。加えて本発明は、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患（例えば、脂質レベルおよびコレステロールレベルの上昇、特に、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病（特に、非インスリン依存性糖尿病）、代謝症候群、脂質代謝異常、アルツハイマー病、敗血症、炎症性疾患（例えば、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞／肝線維症、乾癬、および皮膚の他の炎症性疾患）、および炎症成分を有する疾患（例えば、アルツハイマー病または障害性／改善性認知機能）、ならびに加齢性および遺伝性（例えば、シュタルガルト病）の黄斑変性の予防または治療処置の方法に関し、前記方法は、式（I）で示される化合物をヒトまたは動物に投与することを含む。

【0009】

本明細書において単独または組合わせて用いられる用語「アルキル」は、炭素原子が1～8個の直鎖または分枝鎖アルキル基、好ましくは炭素原子が1～6個の直鎖または分枝鎖アルキル基、そして特に好ましくは炭素原子が1～4個の直鎖または分枝鎖アルキル基

を示す。直鎖および分枝鎖 $C_1 \sim C_8$ アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、ヘプチル異性体、およびオクチル異性体であり、好ましくはメチルおよびエチルであり、最も好ましくはメチルである。

【0010】

単独または組合わせて用いられる用語「シクロアルキル」は、炭素原子が3～8個のシクロアルキル環、好ましくは炭素原子が3～6個のシクロアルキル環を示す。 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチルシクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルであり、好ましくはシクロプロピルである。

10

【0011】

単独または組合わせて用いられる用語「アルコキシ」は、用語「アルキル」が先に示した意義を有する、式：アルキル-O-で示される基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシを示し、好ましくはメトキシおよびエトキシ、最も好ましくはメトキシを示す。

【0012】

単独または組合わせて用いられる用語「アリール」は、それぞれがハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、シアノ、カルバモイル、アルコキシカルバモイル、メチレンジオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ヒドロキシ、ニトロ、アルキル-SO₂-、アミノ-SO₂-、シクロアルキルなどから独立して選択される置換基を1個以上、好ましくは1～3個場合により含む、フェニルまたはナフチル基、好ましくはフェニル基を示す。好ましくは、アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択される置換基1～3個、好ましくは1または2個により場合により置換された、フェニルまたはナフチルであり、特にフェニルである。特に好ましくは、フェニルである。

20

【0013】

単独または組合わせて用いられる用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を1個以上含む、飽和、部分不飽和、または芳香族の5～10員環複素環を示す。所望なら、炭素原子1個以上がハロゲン、アルキル、アルコキシ、オキソなどで置換されていてもよく、ならびに／あるいは第二級窒素原子（即ち-NH-）がアルキル、シクロアルキル、アラキルカルボニル、アルカノイル、フェニルもしくはフェニルアルキルにより置換されていてもよく、または第三級窒素原子（即ち=N-）がオキソにより置換されていてもよく、ハロゲン、アルキル、シクロアルキルおよびアルコキシによるものが好ましい。そのようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾイル、イミダゾイル（例えば、イミダゾール-4-イルおよび1-ベンジルオキシカルボニルイミダゾール-4-イル）、ピラゾイル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル（例えば、2-インドリル）、キノリル（例えば、2-キノイル、3-キノリルおよび1-オキシド-2-キノリル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリルおよび3-イソキノリル）、テトラヒドロキノリル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリル）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソイソキノリル）およびキノキサリニルである。好ましくは、オキサゾリル、キノリニル、チアゾリル、ベンゾチオフェニル、ピリジニル、2H-ピラゾール-3-イル、およびイソオキサゾリルである。特に好ましくは、オキサゾール-2-イルおよびオキサゾール-4-イルである。

30

40

50

【0014】

単独または組合わせて用いられる用語「ヘテロアリアル」は、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子（窒素原子が好ましい）を1個以上、好ましくは1または2個、特に好ましくは1個含む、芳香族5～10員環複素環を示す。炭素原子1個以上が、例えば、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキル-SO₂-、アミノ-SO₂-、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシ、アミノ、シクロアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、ニトロ、アルキル、および／またはアルコキシカルボニルにより置換されていてもよい。ヘテロアリアル環の例は、チオフェニルまたはピロリジニルであり、ここで、チオフェニルおよびピロリジニルは、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから独立して選択される置換基1～3個、好ましくは1または2個で場合により置換されている。

10

【0015】

単独または組合わせて用いられる用語「アミノ」は、窒素原子を介して結合した第一級、第二級または第三級アミノ基を示し、その第二級アミノ基は、アルキルまたはシクロアルキル置換基を有し、そして第三級アミノ基は、同一もしくは異なるアルキルもしくはシクロアルキル置換基を有するか、または2個の窒素置換基が一緒になって環を形成しており、例えば、-NH₂、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ピロリジン-1-イルまたはピペリジノなどを示し、好ましくは第一級アミノ、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ、特にジメチルアミノを示す。

【0016】

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を示し、好ましくは、フッ素、塩素または臭素を示す。

20

【0017】

単独または組合わせて用いられる用語「カルボニル」は、-C(O)-基を示す。

【0018】

単独または組合わせて用いられる用語「ニトロ」は、-NO₂基を示す。

【0019】

単独または組合わせて用いられる用語「シアノ」は、基：-CNを示す。

【0020】

単独または組合わせて用いられる用語「ホルミル」は、基：-CHOを示す。

30

【0021】

単独または組合わせて用いられる用語「アルケニル」は、炭素-炭素二重結合1個と、炭素原子2～10個、好ましくは2～8個、より好ましくは2～4個とを含む直鎖または分枝鎖炭化水素基を示す。好ましい例は、エテニルおよびアリルである。

【0022】

単独または組合わせて用いられる用語「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合1個と、炭素原子2～10個、好ましくは2～8個、より好ましくは2～4個とを含む直鎖または分枝鎖炭化水素基を示す。好ましい例は、エチニルおよびプロピニルである。

【0023】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、遊離塩基または遊離酸の生物学的有効性および性質を保持し、生理学的にも他についても望ましくないものを持たないそれらの塩を指す。それらの塩は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸）および有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなど）で形成されている。加えて、これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することから製造されてもよい。無機塩基から誘導される塩としては、非限定的に、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などが挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、非限定的に、第一級、第二級および第三級アミン、天然由来の置換されたアミンなどの置換された

40

50

アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂が挙げられ、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる。式(I)で示される化合物は、双性イオンの形態で存在してもよい。式(I)で示される化合物の特に好ましい薬学的に許容され得る塩は塩酸塩である。

【0024】

式(I)で示される化合物は、溶媒和(例えば、水和)されていてもよい。溶媒和は、例えば、製造工程で実行されてもよいが、または最初は無水の式(I)で示される化合物の吸湿性の結果として起こってもよい(水和)。用語「薬学的に許容され得る塩」は、生理学的に許容され得る溶媒化合物も包含する。

10

【0025】

「薬学的に許容され得るエステル」は、一般式(I)で示される化合物が、インビボで親化合物に戻り得るような誘導体を与える官能基で誘導体化されていてもよいことを意味する。そのような化合物の例としては、生理学的に許容され得て、代謝により変化し易いエステル誘導体、例えば、メトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル、およびピバロイルオキシメチルエステルが挙げられる。加えて、一般式(I)で示される親化合物をインビボで生じ得る、代謝により変化し易いエステルに類似した、一般式(I)で示される化合物の生理学的に許容され得る等価物は、本発明の範囲に含まれる。

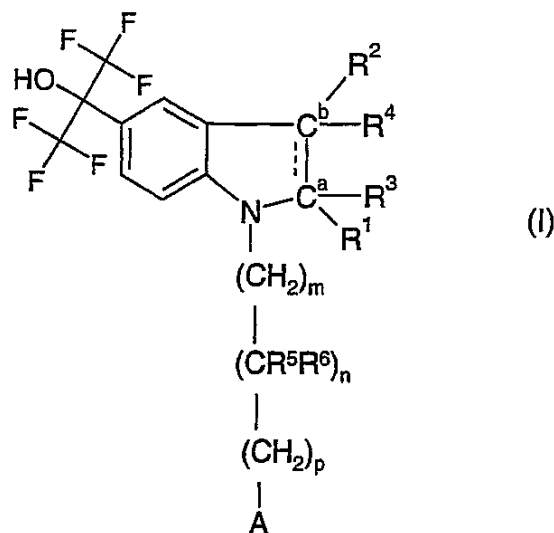
【0026】

詳細には、本発明は、式(I)：

20

【0027】

【化6】



30

【0028】

(式中、

R^1 は、水素、アルキル、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシアルキルまたはトリフルオロメチルであり；

40

R^2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノまたはハロゲンであり；

R^3 は、水素またはアルキルであり；

R^4 は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R^5 および R^6 は、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

Aは、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールおよびヘテロシクリルは、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アリールアルケニル、アルコキシカルボニルアミノ、アミ

50

ノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルオキシアリール、ヒドロキシアアルキルアリール、ヒドロキシ（カルボキシ）アルキルアリール、ヒドロキシ（アルコキシカルボニル）アルキルアリール、ヒドロキシ（アミノカルボニル）アルキルアリール、およびピリジニルから独立して選択される置換基 1～3 個により場合により置換されており；

m、n、および p の合計が、1、2、3 または 4 であることを前提として、

m は、0、1、2 または 3 であり；

n は、0 または 1 であり；

p は、0、1、2 または 3 であり；

炭素原子：C^a および C^b の間の結合は、炭素－炭素単結合または二重結合であるが、C^a および C^b の間の結合が、炭素－炭素二重結合である場合には、R³ および R⁴ は、存在しない）で示される化合物（ここで、該化合物は、2－（1－ベンジル－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－5－イル）－1，1，1，3，3，3－ヘキサフルオロプロパン－2－オールでない）、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルに関する。

【0029】

式（I）で示される化合物は、複数の不斉中心を含んでいてもよく、光学的に純粋な鏡像異性体、鏡像異性体そのものの混合物（例えば、ラセミ体）、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセミ体（diastereoisomeric racemates）、またはジアステレオ異性ラセミ体の混合物の形態で存在してもよい。

【0030】

好ましくは、式（I）で示される化合物および薬学的に許容され得るその塩であり、特に式（I）で示される化合物である。

【0031】

式（I）で示される好ましい化合物は、

R¹ が、水素、アルキル、ハロゲン、ホルミル、ヒドロキシアアルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R² が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノまたはハロゲンであり；

R³ が、水素またはアルキルであり；

R⁴ が、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

R⁵ および R⁶ が、水素、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルコキシカルボニル、アリールおよびヘテロアリールから独立して選択され；

A が、アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールおよびヘテロシクリルが、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアアルキル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキ

ルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルアリール、ピペリジニルカルボニルオキシアリール、ヒドロキシアルキルアリール、ヒドロキシ（カルボキシ）アルキルアリール、ヒドロキシ（アルコシカルボニル）アルキルアリール、ヒドロキシ（アミノカルボニル）アルキルアリール、およびピリジニルから独立して選択される置換基 1～3 個により場合により置換されており；

m、n、および p の合計が、1、2、3 または 4 であることを前提として、

m が、0、1、2 または 3 であり；

n が、0 または 1 であり；

p が、0、1、2 または 3 であり；

炭素原子：C^a および C^b の間の結合が、炭素－炭素単結合または二重結合であるが、C^a および C^b の間の結合が、炭素－炭素二重結合である場合には、R³ および R⁴ が、存在しないもの（ここで、該化合物は、2－（1－ベンジル－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－5－イル）－1，1，1，3，3，3－ヘキサフルオロプロパン－2－オールでない）、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルである。

【0032】

更に好ましくは、R¹ が、アルキル、ハロゲン、ホルミル、またはヒドロキシアルキルである、式（I）で示される化合物である。同じく好ましくは、R¹ が、水素、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシアルキルまたはトリフルオロメチルである、式（I）で示される化合物である。その上、好ましくは、R¹ が、水素、メチル、クロロ、ヨード、ホルミル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、またはヒドロキシプロピルである、式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、R¹ がメチルである、式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0033】

好ましくは、R² が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはハロゲンである、式（I）で示される化合物である。更に好ましくは、R² が、水素、アルキルまたはハロゲンである、式（I）で示される化合物である。その上、好ましくは、R² が、水素、メチルまたはハロゲンである、式（I）で示される化合物である。本発明の別の好ましい態様は、R² が、アルキルまたはハロゲンである、式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、R² が水素である、式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0034】

更に好ましくは、R³ がアルキル、特にメチルである式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、R³ が水素である式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0035】

本発明の別の好ましい態様は、R⁴ が、水素またはアルキル、特にメチルである、式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、R⁴ が水素である式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0036】

更に好ましくは、R⁵ および R⁶ が、水素、ヒドロキシアルキルおよびアリールから独立して選択される、式（I）で示される化合物である。本発明の別の好ましい態様は、R⁵ および R⁶ が、水素、ヒドロキシメチルおよびフェニルから独立して選択される、式（I）

）で示される化合物である。特に好ましくは、 R^5 および R^6 の一方が水素であり、他方がヒドロキシアルキルまたはアリールである、式（I）で示される化合物である。同じく好ましくは、 R^5 および R^6 の一方が水素であり、他方がヒドロキシメチルまたはフェニルである、式（I）で示される化合物である。

【0037】

好ましくは、 m が0、1または2である式（I）で示される化合物である。更に好ましくは、 m が1または2である式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、 m が0または1である式（I）で示される化合物である。式（I）で示される別の好ましい化合物は、 m が1であり、 n が0であり、そして p が0であるものである。

【0038】

更に好ましくは、 n が1である式（I）で示される化合物である。特に好ましくは、 n が0である式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0039】

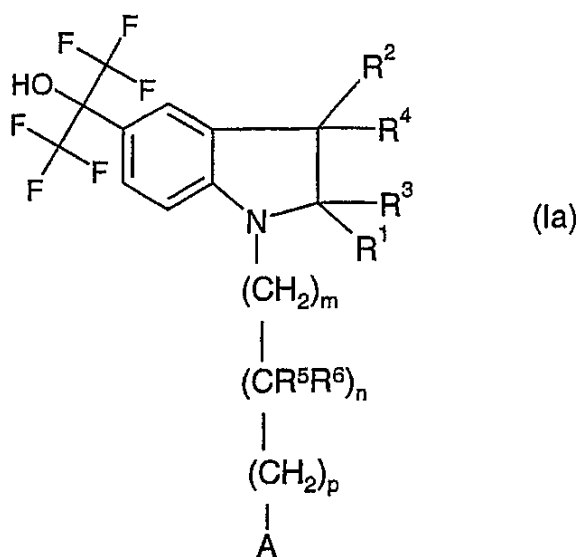
好ましくは、 p が0、1または2である式（I）で示される化合物である。更に好ましくは、 p が0または1である式（I）で示されるそれらの化合物である。特に好ましくは、 p が1である式（I）で示されるそれらの化合物である。

【0040】

その上、好ましくは、炭素原子： C^a および C^b の間の結合が、炭素－炭素単結合である、式（I）で示される化合物である。それらの化合物は、式（Ia）：

【0041】

【化7】



【0042】

（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n および p は、先に定義したとおりである）で示される。

【0043】

特に好ましくは、

R^1 が、水素、アルキル、ホルミル、またはヒドロキシアルキルであり；そして

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n および p が、先に定義したとおりである、式（Ia）で示されるそれらの化合物である。

【0044】

更に、特に好ましくは、

R^1 が、水素、アルキル、ホルミル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシアノであり；そして

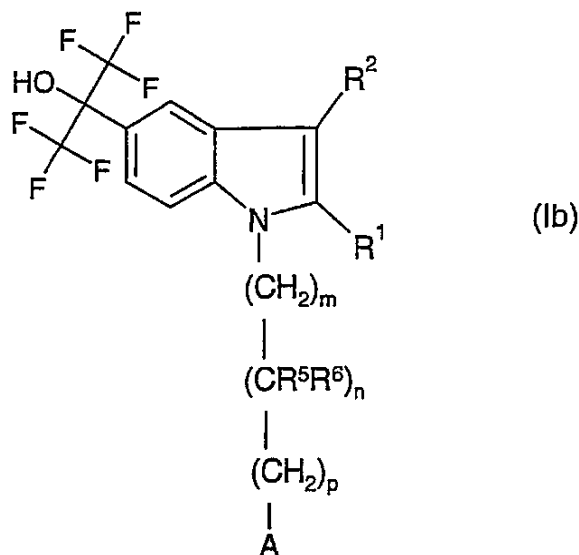
R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 、 m 、 n および p が、先に定義したとおりである、式（Ia）で示されるそれらの化合物である。

【0045】

更に好ましくは、炭素原子：C^aおよびC^bの間の結合が、炭素－炭素二重結合であり、そしてR³およびR⁴が、存在しない、式（I）で示されるそれらの化合物である。それらの化合物は、式（Ib）：

【0046】

【化8】



【0047】

（式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A、m、nおよびpは、先に定義したとおりである）で示される。

【0048】

更に好ましくは、Aが、フェニル、オキサゾリル、キノリニル、チアゾリル、ナフタレニル、ベンゾチオフェニル、イソキサゾリル、キノリニル、ピリジニル、2H-ピラゾール-3-イルまたはイソオキサゾリルであり、ここで、フェニル、オキサゾリル、キノリニル、チアゾリル、ナフタレニル、ベンゾチオフェニル、イソキサゾリル、キノリニル、ピリジニル、2H-ピラゾール-3-イルおよびイソオキサゾリルが、アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシアルキル、アリール、アリーロキシ、アルコキシ、アリールアルキル、アルコキシカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アミノアルキル、トリフルオロメチル、アリールアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアルキルアミノカルボニル、インドリルアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニル、アミノカルボニル、アミノカルボニルアルキル、アミノカルボニルアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、ピリジニルアルキルアミノカルボニル、アルキルオキシカルボニルアルキルアリール、アルキルオキシカルボニルアルコキシアリール、カルボキシアルキルアリール、カルボキシアルコキシアリール、アミノカルボニルアルキルアリール、アミノカルボニルアルコキシアリール、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルオキシアリール、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシ、シクロアルキルアミノカルボニル、モルホリニルカルボニルオキシアリール、モルホリニルカルボニルアリール、アリールアルコキシアリール、アミノカルボニルアリール、ピロリジニルカルボニルオキシアリール、ピロリジニルカルボニルアリール、ペリリジニルカルボニルアリールおよびペリリジニルカルボニルオキシアリールから独立して選択される置換基1～3個により場合により置換されている、式（I）で示される化合物である。

【0049】

特に好ましくは、Aが、フェニル、オキサゾール-2-イル、またはオキサゾール-4-イルであり、ここで、フェニル、オキサゾール-2-イル、およびオキサゾール-4-イルが、アルキル、トリル、エチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、フルオロフ

エニル、クロロフェニル、カルボキシメトキシフェニル、アミノカルボニルメトキシフェニル、カルボキシフェニル、ヒドロキシルフェニル、ヒドロキシメチルフェニルおよびアミノカルボニルフェニルから独立して選択される置換基 1～3 個により場合により置換されている、式 (I) で示されるそれらの化合物である。更に、特に好ましくは、A がフェニルである式 (I) で示されるそれらの化合物である。

【0050】

先に定義した式 (I) で示される別の好ましい化合物は、A が、アルキルである第 1 の置換基とフェニルまたはピリジニルである第 2 の置換基とで置換されたオキサゾールであり、ここで、フェニルがヒドロキシアルキルで置換されているものである。好ましくは、A は、2-[4-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル、2-[3-(1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル、または 5-メチル-2-ピリジン-3-イルオキサゾール-4-イルメチルである。

【0051】

式 (I) で示される好ましい化合物の例は、

1. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
2. 2-(1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
3. 2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
4. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
5. 2-(1-ベンジル-3-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
6. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
7. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(3-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
8. 3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル;
9. 2-[1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
10. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
11. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
12. 2-{1-[2-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
13. 2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

14. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;
15. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
16. 2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
17. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;
18. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
19. 2-(1-ベンジル-2, 3-ジクロロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
20. 2-{1-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
21. 2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
22. 2-(1-ベンジル-2, 3-ジヨード-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
23. 1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルバルデヒド;
24. 2-(1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
25. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;
26. 2-(1-ベンジル-3-ヨード-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
27. N-ベンジル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド;
28. 4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル;
29. N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-フェネチル-ベンズアミド;
30. (メチル-{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンゾイル}-アミノ)-酢酸エチルエステル;
31. 3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸;
32. N-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド;
33. {3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-モルホリン-4-イル-メタノン;

10

20

30

40

50

34. N, N-ジメチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド;

35. N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド;

36. N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンズアミド;

37. 2-[1-ベンジル-2-(1-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

10

38. 1-[1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-イル]-プロパン-1-オール;

39. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

40. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

20

41. 2-(1-ベンジル-2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

42. N-シクロヘキシル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド;

43. 2-[1-(5-クロロ-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

44. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

30

45. 2-(2-クロロ-フェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル;

46. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

47. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

40

48. 2-(1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

49. 2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

50. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(3-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

51. 3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息

50

香酸メチルエステル；

52. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

53. 2- {1- [2- (3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

54. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

55. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；

56. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

57. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

58. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール；

59. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

60. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；

61. [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル；

62. 2- {1- [2- (4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

63. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール；

64. 2- (1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

65. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4- (4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンジル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

66. 2- {1- [2- (4-tert-ブチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

67. 2- (1-ベンズヒドリル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

68. 3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸；

10

20

30

40

50

69. 4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル;

70. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

71. 2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

72. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

10

73. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

74. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-メチル-6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

75. 2-{1-[2-(2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

20

76. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

77. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

78. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

30

79. 2-{1-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

80. 2-(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

81. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-メチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

82. 2-{1-[2-エチル-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

40

83. (4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル;

84. (4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸;

85. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-(2-メチル-5-フェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

50

86. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-5-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
87. N, N-ジメチル-2- (4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノキシ) -アセトアミド;
88. 2- {1- [2- (3-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール; 10
89. 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル;
90. 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル;
91. 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸;
92. 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸; 20
93. 3- {4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル;
94. 2- {1- [2- (2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;
95. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-イソプロピル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール; 30
96. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (2-メトキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
97. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
98. 2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール; 40
99. 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール;
100. ジメチル-カルバミン酸 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル;
101. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール;
102. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4-メ 50

チル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-5-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

103. 2-{1-[2-エチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

104. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール；

105. (4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

10

106. (4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸；

107. 2-{3-クロロ-1-[2-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

108. ピロリジン-1-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル；

20

109. モルホリン-4-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル；

110. 2-(2-クロロ-フェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸；

111. 2-{1-[2-(2-クロロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

112. N, N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド；

30

113. 2-{1-[2-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール；

114. 3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール；

115. モルホリン-4-カルボン酸3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル；

40

116. ジメチル-カルバミン酸3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル；

117. ピロリジン-1-カルボン酸3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル；

118. (3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル；

50

119. 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル;
120. 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル;
121. 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;
122. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール; 10
123. 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;
124. N, N-ジメチル-3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアミド;
125. (3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸; 20
126. N, N-ジメチル-4- {5-メチル-4- [2-メチル-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアミド;
127. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;
128. 2- [2, 3-ジメチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール; 30
129. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オ-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
130. 2- (2-クロロ-フェニル)-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル;
131. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;
132. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロ-フェノキシ)-ベンジル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール; 40
133. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;
- 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;
134. 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール; および 50

1 3 5. {3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-ピペリジン-1-イル-メタノン

からなる群から選択されるものである。

【0052】

式(I)で示される特に好ましい化合物の例は、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

2-(1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

2-{1-[2-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール;

2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

2-{1-[2-(3-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸;

N, N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド;

3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

シ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール;

(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸;

N, N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド;

3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール;

10

3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール;

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸;

20

N, N-ジメチル-3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアミド;

(3-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸;

N, N-ジメチル-4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアミド; および

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

30

からなる群から選択されるものである。

【0053】

先に定義した式(I)で示される、別の好ましい化合物は、

トランス1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、

2-[1-(2-ベンジル-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、

40

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、

50

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [4- (1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、

10

(2R) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、

(2S) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、および

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

20

からなる群から選択されるもの、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルである。

【0054】

先に定義した式 (I) で示される、別の特に好ましい化合物は、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [4- (1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシエチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、および

30

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

からなる群から選択されるもの、ならびに薬学的に許容され得るその塩および薬学的に許容され得るそのエステルである。

【0055】

式 (I) で示される化合物の製造方法は、本発明の目的である。

【0056】

本発明の式 (I) で示される化合物の製造は、連続的または集中的な合成経路で実施してもよい。本発明の合成を、以下のスキームに示した。反応および得られた生成物の精製を実施するのに必要な技術は、当該技術分野で公知である。以下の方法の説明において用いられる置換基および指数は、反する事柄が示されていない限りは、上記の意義を有する。

40

【0057】

$R^1 \sim R^6$ 、 m 、 n 、 p および A が、先に示したとおりである、式 (Ia) で示される化合物を製造する方法の一つを、スキーム 1 に示す。

【0058】

インドリン：1 を、ヘキサフルオロアセトンセスキヒドラートで処理することにより、ヘキサフルオロイソプロパノール：2 に変換する (ステップ a)。任意のステップ：b に

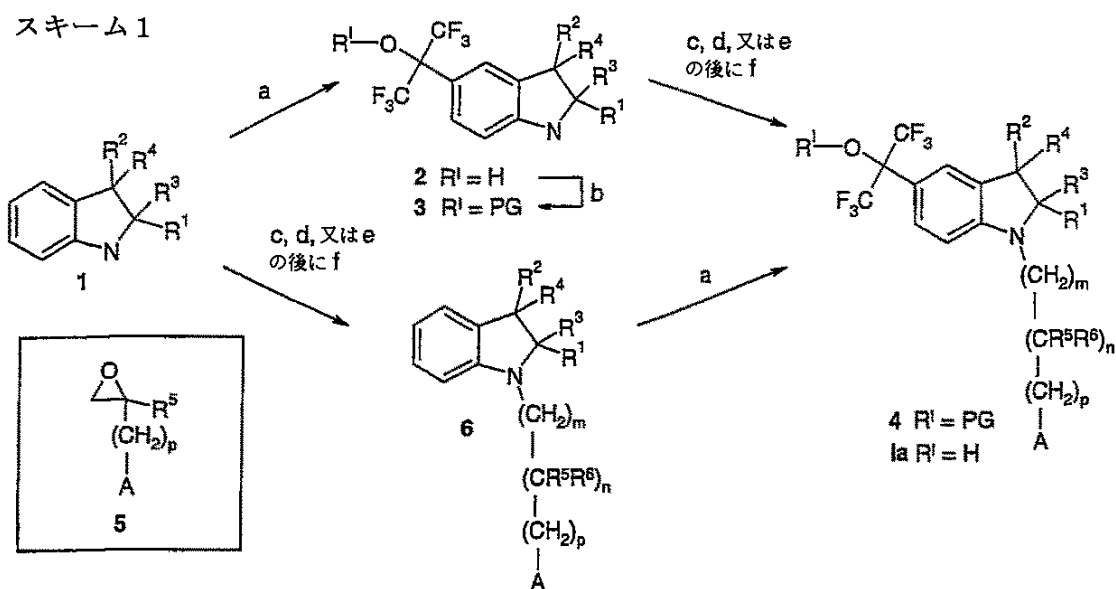
50

において、DBUなどの適切な塩基の存在下、2を、例えば、TESClなどのシリル化剤で処理することによりO-保護する（PG=保護基）。2および3の両方を、50～180℃の溶媒（例えば、DMF）中で化合物： $LG-(CH_2)_m(CR^5R^6)_n-(CH_2)_p-A$ （式中、LGは、脱離基、例えば、Cl、Br、I、MsO、TsOまたはTfOである）で処理することにより、それぞれ（Ia）および4にN-アルキル化してもよい（ステップc）。あるいは、場合によりルイス酸（例えば、過塩素酸リチウムまたはZnCl₂）の存在下でオキシラン：5と反応させてこのN-アルキル化を実施し（例えば、Chini et al., J. Org. Chem., 1991, 56(20) 5939-5942; Duran Pachon et al., Tet. Lett., 2003, 44(32) 6025-6027と同様に）（ステップd）、 $m=0$ 、 $n=1$ および $R^6=CH_2OH$ である誘導体を得てもよい。2および3の両方を、塩基の存在下でClOC(C₂H₅)_{m-1}(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-Aで処理することにより、または例えば、EDCIおよびHOBTの存在下もしくはカルボン酸およびアミンからアミドを形成させるために用いられる他の代表的試薬の存在下でHOOC(C₂H₅)_{m-1}(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-Aで処理することにより、N-アルキル化してもよい（ステップe）。得られたアミド中間体を、ステップ：fで（例えば、BH₃により）4/Iaに還元する。あるいは、(CH₂)_{m-1}(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A部分を導入してからヘキサフルオロイソプロパノリル基を導入して6を得て、これをヘキサフルオロアセトンセスキヒドラートで処理して（Ia）に変換してもよい。インドリン：4を、インドリン（Ia）に脱保護してもよい（例えば、TBFAの存在下での脱シリル化）。

【0059】

【化9】

スキーム1



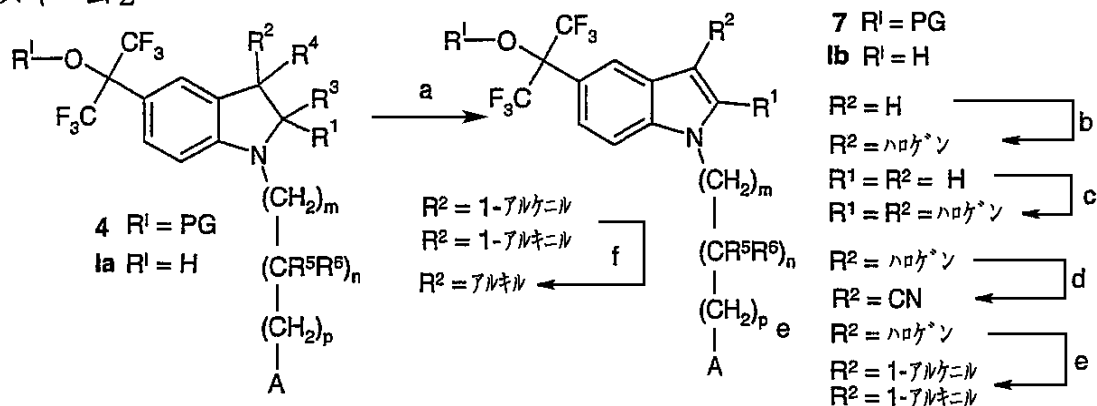
【0060】

スキーム2（ステップa）に示すとおり、スキーム1で得られた、R³およびR⁴の両方がHであるインドリン：4および（Ia）を、それぞれインドール：7および（Ib）に酸化してもよい（例えば、MnO₂またはDDQでの処理による）。

【0061】

【化 10】

スキーム 2



10

【0062】

R^1 または R^2 のいずれかがHである、インドール：7または（Ib）では、例えば、1～1.5当量のハロゲン化剤（例えば、NCS、NBS、NISまたはN-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホナート）で処理することにより、この置換基をそれぞれCl、Br、IまたはFに変換してもよい（ステップb）。2～3当量のハロゲン化剤を用いて、 R^1 または R^2 の両方がHである、インドール（Ib）または7を二ハロゲン化してもよい（ステップc）。例えば、Pd（II）を介したCuCNとのカップリングにより、 R^2 がCl、BrもしくはIであるインドール：7およびIbを、 R^2 がCNであるインドール：7およびIbに変換するか（例えば、Sundermeyer et al., Chemistry an European Journal, 2003, 9(8), 1828-1836と同様に）（ステップd）、または、例えば、Heck/StillもしくはSonogashiraカップリングにより、 R^2 がアルケニルまたはアルキニルであるインドール：7およびIbにそれぞれ変換してもよい（Brown et al., Tet. Lett. 2001, 2(6), 983-985; Kanekiyo et al., Heterocycles, 2000, 53(9), 1877-1880と同様に）（ステップe）。 R^2 がアルケニルまたはアルキニルである誘導体を、例えば、Pd/Cの存在下で R^2 がアルキルである誘導体に水素化してもよい（ステップf）。 R^2 がHの場合、この置換基をメチル置換基に変換してもよいが、通常これは、1～1.5当量のDMFおよびPOCl₃で処理して、その後、Pd/Cの存在下、得られたアルデヒド、または還元（例えば、LiAlH₄による）から得られたアルコールを水素添加分解することにより行う。

20

30

【0063】

R^1 がCl、BrまたはIであるインドール：7を、 R^1 がヒドロキシアルキルである誘導体に変換してもよく（例えば、有機リチウムを用いて金属-ハロゲン交換し、続いてパラホルムアルデヒド、アルデヒド：CHOアルキルまたはジアルキルケトンで処理することによる）、または R^1 がホルミルである誘導体に変換してもよく（例えば、有機リチウムで金属-ハロゲン交換し、続いてホルミル化剤（例えば、DMF）で処理することによる）、または金属-ハロゲン交換の後にアルキル化剤（例えば、ヨードメタン）で処理することにより R^1 がアルキルである誘導体に変換してもよい。金属-ハロゲン交換の後、インドールをCO₂で処理することにより、 R^1 がCOOHである中間体を得てもよい。そのようなカルボン酸を、SF₄ガスでの処理により R^1 がCF₃であるインドールに変換してもよい。

40

【0064】

インドール：7を、インドール（Ib）に脱保護してもよい（例えば、TBAFの存在下での脱シリル化）。

【0065】

R^1 、 R^2 、m、n、oおよびAが、請求項1に定義したとおりであるインドール（Ib）の別の製造方法で、 R^1 がヒドロキシアルキル、ホルミルまたはアルキルであるインド

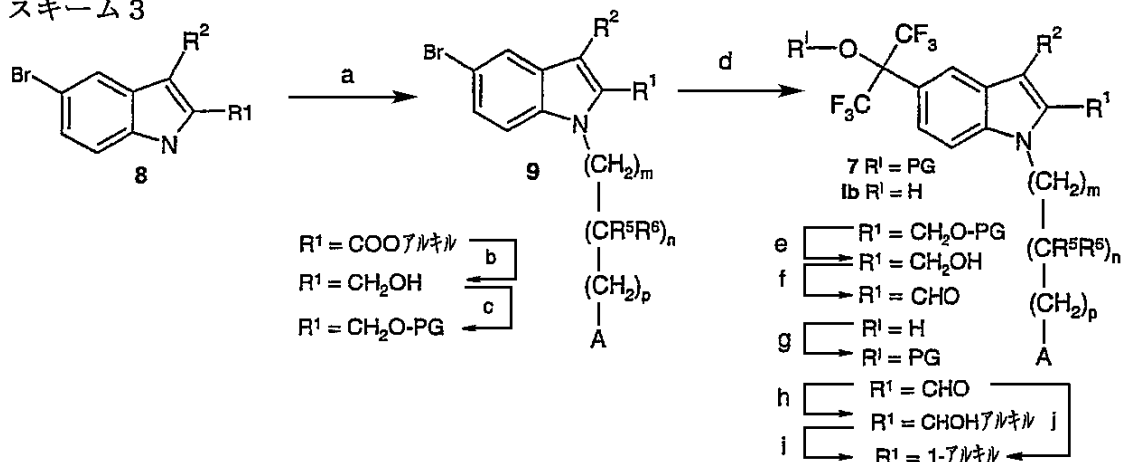
50

ール (I b) の製造に特に適したものを、スキーム 3 に示す。

【0066】

【化11】

スキーム 3



【0067】

5-プロモインドール：8を、十分な強塩基（例えば、NaH）で脱プロトン化し、続いて化合物： $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ （式中、LGは、脱離基、例えば、Cl、Br、I、MsO、TsOまたはTfOである）、またはエポキシド：5（スキーム1参照）で処理することによりN-アルキル化して、9を得てもよい（ステップa）。 R^1 が、 COO -アルキルの場合、還元（例えば、 LiAlH_4 による）を実施して（ステップb）、得られたアルコールをステップcでO-保護する（例えば、DIP EAの存在下でのTIPSトリフラートによる）。アルキルリチウムまたはハロゲン化アルキルマグネシウム（例えば、 $n\text{BuLi}$ 、 tert-BuLi 、 EtMgBr ）で金属-ハロゲン交換し、その後、ヘキサフルオロアセトンガスで処理して、インドリルヘキサフルオロイソプロパノール（Ib）を得る（ステップd）。 R^1 が $\text{CH}_2\text{O-PG}$ である（Ib）の場合、標準の手順によりステップeで脱保護を実施してもよく（例えば、TBAFの存在下での脱シリル化）、得られたアルコールをホルミルインドールに酸化してもよい（例えば、 MnO_2 による）（ステップf）。任意のステップgで、2-ホルミルインドールをO-保護してもよい（例えば、DBUの存在下でのTESClでの処理による）。ハロゲン化アルキルマグネシウムまたはアルキルリチウムで2-ホルミルインドールを処理して、 R^1 が1-ヒドロキシアルキルである誘導体を得る（ステップh）。例えば、Pd/Cなどの触媒の存在下で水素化することにより、または場合により酸もしくはルイス酸（例えば、TFAまたは BF_3OEt_2 ）の存在下で還元剤（例えば、 $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ または $\text{Et}_3\text{Si-H}$ ）で処理することにより、脱酸素化して（例えば、Pearlstein et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2003, 13, 1829-1835; Mewshaw et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2002, 12, 307-310; Sakagani et al., Synlett. 1996, 163-164と同様に）、 R^1 がアルキルである誘導体を得る（ステップi）。あるいは、 R^1 がアルキルである誘導体を、 R^1 が1-ヒドロキシアルキルである誘導体から、例えば、塩基（例えば、DIP EA）の存在下でスルホニル化剤（例えば、 Tf_2O ）で処理し、続いて例えば、Pd/Cの存在下で水素化することにより1, 2-位脱離を促進して得るか、または R^1 がCHOである誘導体から、例えば、Pd/Cの存在下で水素化することにより、もしくはホスホニウムイリドであるアルキル $\text{HC}=\text{PPh}_3$ でWittig反応にかけ（例えば、Maryanoff et al., Chem. Rev., 1989, 89, 863-927）、続いて例えば、Pd/Cの存在下で水素化することにより得てもよい。

【0068】

R^1 または R^2 のいずれもハロゲンでないインドール：7および（Ib）を、最も多くの場合は酸（例えば、TFA）の存在下で、還元剤（例えば、 NaBH_4 、 NaCNBH_3 ま

10

20

30

40

50

たは Et_3SiH) で処理することにより、 R^3 および R^4 が水素である、対応するインドール：4 および (I b) に変換してもよい。

【0069】

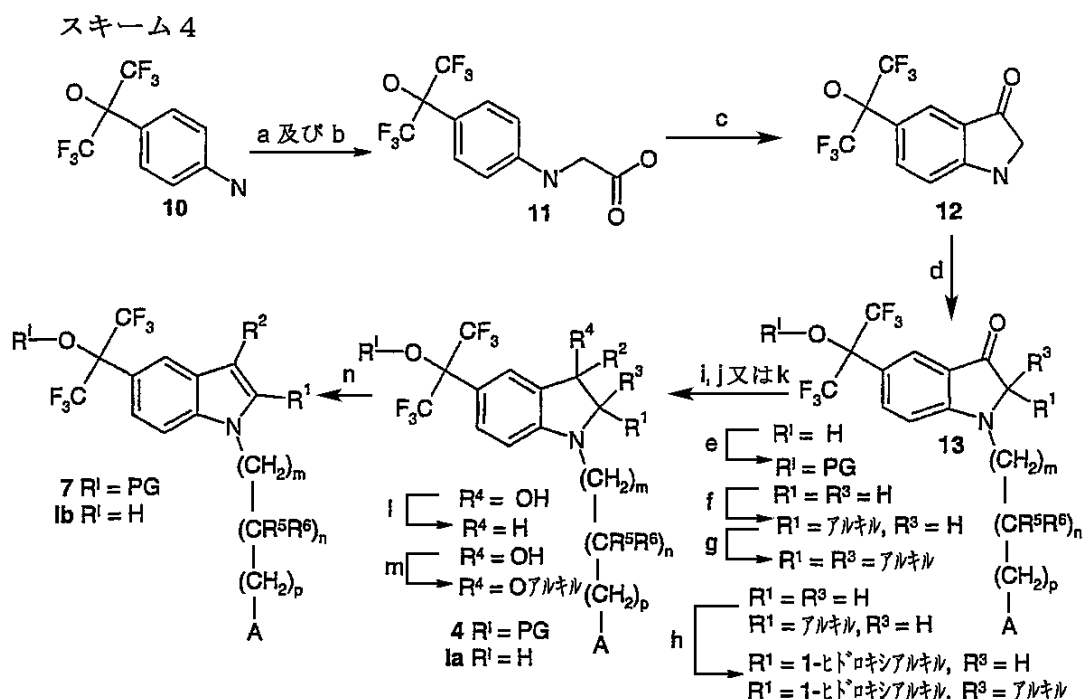
先に述べたとおり、インドール：7 をインドール：(I b) に脱保護してもよい（例えば、TBAF の存在下での脱シリル化）。

【0070】

$\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ 、 m 、 n 、 p および A が請求項 1 に定義したとおりであるインドリン (I a) を製造する別の方法で、 R^1 および R^3 の少なくとも一方がアルキルで、 R^2 がアルキル、アルケニル、アルキニル、またはシアノであり、そして R^4 がヒドロキシまたはアルコキシである誘導体を製造するのに特に適したものを、スキーム 4 に示す。

【0071】

【化 12】



【0072】

4-(ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシイソプロピル)アニリン：10 をプロモ酢酸メチルエステルで処理し、次に NaOH を介してエステル部分を加水分解することにより、 α -アミノ酸：11 を得 (ステップ a および b)、これをステップ c で、例えば、TFAA およびトリフェニルホスフィンオキシドの存在下で、インドリン-3-オン：12 に環化させる (例えば、Hendrickson et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 1144-1149 と同様に)。13 を得るための N-アルキル化 (ステップ d) および O-保護 (ステップ e) は、スキーム 1 に記載したとおり実行する。十分に強い塩基 (例えば、LiHMDS) での 13 の脱プロトン化およびアルキル化剤 (例えば、ヨウ化アルキル) での処理により、 R^3 がアルキルで R^1 が H である誘導体を得られる (ステップ f)。そのような誘導体を再度、脱プロトン化させ、再度、アルキル化剤で処理して、 R^1 および R^3 の両方がアルキルである誘導体を得てもよい (ステップ g)。脱プロトン化の後、パラホルムアルデヒド、アルデヒド：CHO アルキル、またはジアルキルケトンアルキル化剤の代わりに添加すれば、これにより R^1 がヒドロキシアルキルである誘導体を得る (ステップ h)。 R^1 -置換基上のヒドロキシ基は、場合により保護されていてもよい (例えば、DIPEA の存在下での TIPSO Tf による)。誘導体：13 を還元剤 (例えば、LiAlH₄) で処理すると、 R^4 がヒドロキシで R^2 が水素である化合物を得られるが (ステップ i)、13 を R^2 -ハロゲン化マグネシウムまたは R^2 -リチウム (式中、 R^2 は、アルキル、アルケニルまたはアルキニルである) で処理すると、 R^4 がヒドロキシで R^2 がそれぞれアルキル、アル

ケニル、またはアルキニルである誘導体が得られる（ステップj）。ルイス酸（例えば、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ）の存在下でシアン化物塩（例えば、 KCN ）またはシアン化トリメチルシリルで処理し（例えば、Saravan et al., Tet. Lett. 1998, 39(22), 3823-3824）、続いて水性 HCl で処理することにより、13から、 R^2 がシアノで、 R^4 がヒドロキシである誘導体が得られる（ステップk）。 R^4 がヒドロキシである誘導体から R^4 が水素である誘導体への脱酸素化を、スキーム3のステップiに記載したとおり実施してもよい。あるいは、塩基を介した脱プロトン化（例えば、 LiHMDS による）と、その後のアルキル化剤（例えば、ヨウ化アルキル）での処理により、 R^4 =ヒドロキシを R^4 =アルコキシに変換してもよい（ステップm）。適切な塩基（例えば、 DIPEA ）の存在下でスルホニル化剤（例えば、 Tf_2O ）で処理することにより1, 2-位脱離を促進して、 R^4 がヒドロキシであり、そして R^3 が水素である誘導体をインドールに変換してもよい（ステップn）。

10

【0073】

R^1 がホルミルであり、そして R^3 が水素であるインドリン：4の場合、適切な塩基（例えば、 LiHMDS ）での脱プロトン化と、続くアルキル化剤（例えば、ヨウ化アルキル）での処理により、 R^3 をアルキルに変換してもよい。続いて、インドール7に関してスキーム3に記載したとおり、ホルミル基をヒドロキシアルキルに変換してもよい。脱プロトン化（例えば、 LiHMDS による）と、続くアルキル化剤での処理を利用して、 R^2 がシアノであり、そして R^4 がHであるインドリン：4を、 R^2 がシアノであり、そして R^4 がアルキルであるインドリン：4に変換してもよい。

20

【0074】

先に述べたとおり、インドリン：4をインドリン（Ia）に脱プロトン化してもよい（例えば、 TBAF の存在下での脱シリル化）。

【0075】

4、7、（Ib）または（Ia）が前記の $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ の複数の変換と両立しない官能基を含む場合、この官能基を適切に保護してから、変換して、合成の後期段階で再度、脱保護してもよい。そのような保護および脱保護は、標準的文献の手順により実施され（例えば、T. W. Greene and P.G. M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N. Y.による「Protective Groups in Organic Chemistry」に記載される）、当業者に一般に知られている（例えば、 DIPEA の存在下での TIPSO Tf でのヒドロキシ基のO-シリル化、および TBAF の存在下での脱シリル化）。

30

【0076】

あるいは、4、7、（Ib）または（Ia）に関して先に記載した $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ の変換を、 $(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ 部分の代わりに適切なN-保護基（例えば、トリメチルシリルエチルまたはBocなど）を用いてインドール上で実施してもよい。N-保護基が除去されると、スキーム1または3に記載した手順により、 $(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ 部分が、（好ましくは $\text{R}^1 = \text{PG}$ の誘導体に）導入される。そのようなN-保護基の導入および除去は、標準的文献の手順により実施され（例えば、T. W. Greene and P.G. M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N. Y.による「Protective Groups in Organic Chemistry」に記載される）、当業者に一般に知られている（例えば、 DIPEA の存在下での Boc_2O によるN-Boc保護、および TFA の存在下でのBoc保護基の除去）。

40

【0077】

先に定義したm、n、p、 R^5 、 R^6 、AおよびLGを有する多数の化合物「 $\text{LG} - (\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ 」は、市販されている。そうでなければ、それらを当該技術分野で一般に知られる標準的文献の手順により、関連する市販の出発原料（例えば、アルコール「 $\text{HO} - (\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ 」またはエステル「 $\text{アルキル} - \text{OOC} - (\text{CH}_2)_{m-1}(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ 」）から製造してもよい。市販されていない場合は、構造：ハロゲン- $(\text{CHR}^5) - \text{A}$ （式中、ハロゲンは、ClまたはBrである）のハロゲン化物を、例えば、それぞれNCSまたはNBSでの処

50

理により、 $(\text{CH}_2\text{R}^5) - \text{A}$ から製造する（例えば、Togo et al., Syn. Lett., 2003, 7 02-704）。1-二官能基化エテン： $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{R}^5) - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ を、一般に用いられるエポキシ化剤（例えば、mCPBA）で処理することにより、5などのオキシランを製造してもよい（例えば、Durley et al., J. Med. Chem., 2002, 45, 18, 3891-3904; Tian et al., Org. Lett., 3, 12, 2001, 1929-1932）。mが1であり、nおよびpが0であり、そしてAがヘテロアリールであるハロゲン- $(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n - (\text{CH}_2)_p - \text{A}$ の多くは、文献の手順により製造してもよい（例えば、Binggeli et al., WO200292 084およびWO97019311、Bouillot et al., WO2004006922; Morita et al., JP9095482; Cynkowski et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995, 2335-2336; Kodama et al., US6 472386; Faul et al., Heterocycles, 2001, 55(4), 689-704）。

10

【0078】

先の合成の説明により4、(Ia)、7または(Ib)を製造した後、A中に存在する官能基を、場合により更に誘導体化してもよい。そのような官能基の代表的な変換の例を、以下に要約する。

【0079】

代表的には、ベンジルオキシをヒドロキシに変換し、ヒドロキシをアルコキシカルボニルアルコキシに、ヒドロキシを（アリールまたはヘテロアリールに結合している場合）アリールオキシに、ヒドロキシをアリールアルコキシに、アルコキシカルボニルをヒドロキシメチルに、ヒドロキシメチルをホルミルに、アルコキシカルボニルをカルボキシに、カルボキシをアミノカルボニルに、アミノカルボニルをアミノメチルに、アミノをアルキルカルボニルアミノに、アミノをアミノカルボニルアミノに、アミノをアルコキシカルボニルアミノに変換するが、ここで、上述の官能基は、単独で存在しても、またはより大きな官能基の一部を形成していてもよい。これらの変換の手順は、多数の文献に見出され、一般に当業者に知られている。

20

【0080】

代表的には、ハロゲン化アルキルマグネシウムまたはアルキルリチウムの添加により、ホルミルを1-ヒドロキシアルキルに変換してもよい。Zn(O)を介した α -ブromo酢酸エステルの添加により(Reformatsky反応)、ホルミル基を2-(アルコキシカルボニル)-1-ヒドロキシエチル基に誘導体化してもよい。1-ヒドロキシ(アルコキシカルボニル)エチルをアリールまたはヘテロアリールに直接結合したホルミル基から形成させる場合、例えば、スキーム3のステップiに述べた条件の一つを用いて、脱酸素化によりアルコキシカルボニルエチル基への変換を実施してもよい。あるいは、1, 2-位脱離（例えば、DIP EAなどの塩基の存在下、 TF_2O で処理することにより促進される）と、続くアルケン中間体の水素化により、アルコキシカルボニルエチル基への変換を実施してもよい。Wittig-、Wittig-Horner-、Wadsworth-Emmons-、またはPeterson-オレフィン化を用いてホルミル誘導体から直接、出発して、そのようなアルケン中間体を製造してもよい。そのようなオレフィン化の手順は、多数の文献に見出され、一般に当該技術分野で知られている。

30

【0081】

アリールまたはヘテロアリールに結合したCl-、Br-およびI-置換基を、例えば、Pd(II)を介したカップリング反応により、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、シアノ、アミノおよびカルボニルアミノに変換してもよく、その上、例えば、アルキルリチウムまたはハロゲン化アルキルマグネシウムを用いた金属-ハロゲン交換と、続くアルデヒド「CHOアルキル」での処理反応により、Cl-、Br-およびI-置換基をヒドロキシアルキルに変換してもよい。アリールまたはヘテロアリールに直接結合するヒドロキシ基を、TfO置換基に変換してもよい（例えば、DIP EAなどの塩基の存在下、 TF_2O で処理することによる）。それにより得られたトリフラートを、(Cl-、Br-およびI-置換基と同様に)例えば、Pd(II)で促進されるカップリング反応に用いて、Tf-O置換基をアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、シアノ、アミノおよびカルボニルアミノにより置換してもよい（例を、Olofsson et al

40

50

., J. Org. Chem., 1998, 65(15), 5076-5079; Buchwald et al., J. Org. Chem., 2000, 65(4), 1158-1174; Takagi et al., Chem. Lett., 1989, 11, 1957-58に見出してもよい)。

【0082】

A上の官能基の誘導体化の前に、4、7、(I b)または(I a)上の感受性のある官能基を適切に保護して(例えば、ヒロキシキのシリル化)、所望なら再度、脱保護してもよい。同様に、上記の誘導体4および7のいずれかを、(所望なら)それぞれ(I a)および(I b)に脱保護してもよい。上述のとおり、保護および脱保護は、標準的手順により実施され(例えば、T. W. Greene and P.G. M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N. Y. による「Protective Groups in Organic Chemistry」に記載される)、一般に当業者に知られている。

10

【0083】

インドリン：1およびインドール：8は、市販されていない場合、文献の手順により、市販のインドリン(例えば、インドリン-2-カルボン酸)、インドリン-2-オン、インドリン-3-オン、インドール、アニリン、フェニルヒドラジン、ケトン、または関連する市販の出発原料から製造してもよい(例えば、Advances in Heterocyclic Chemistry, Monograph Series by A. Katritzky (Editor); Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, a review of Literature 1982-1995, Monograph Series by A. Katritzky (editor); Indoles(best synthetic methods) by Katritzky (editor), Academic Press, London 1996に記載される)。

20

【0084】

式(I)で示される化合物の薬学的に許容され得る塩への変換を、そのような化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸(例えば、塩酸、臭化水素酸)、硫酸、硝酸、リン酸など、または有機酸、例えば、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸、またはp-トルエンスルホン酸などで処理することにより実施してもよい。生理学的に適合する塩基で処理することにより、対応するカルボン酸塩を式(I)で示される化合物から製造してもよい。

【0085】

カルボン酸(例えば、酢酸)を含む分子中に存在する適切なアミノ基またはヒドロキシル基を、縮合試薬(例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)またはN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC))で処理することにより、式(I)で示される化合物を薬学的に許容され得るエステルまたはアミドに変換して、カルボン酸エステルまたはカルボン酸アミドを生成させてもよい。

30

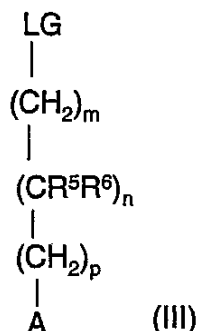
【0086】

更に好ましくは、以下の反応、

a) 式(III)：

【0087】

【化13】



40

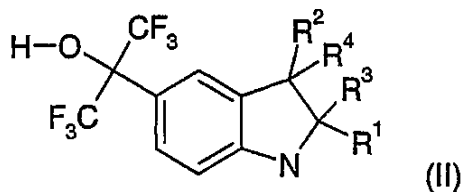
【0088】

50

で示される化合物の存在下での式 (II) :

【0089】

【化14】



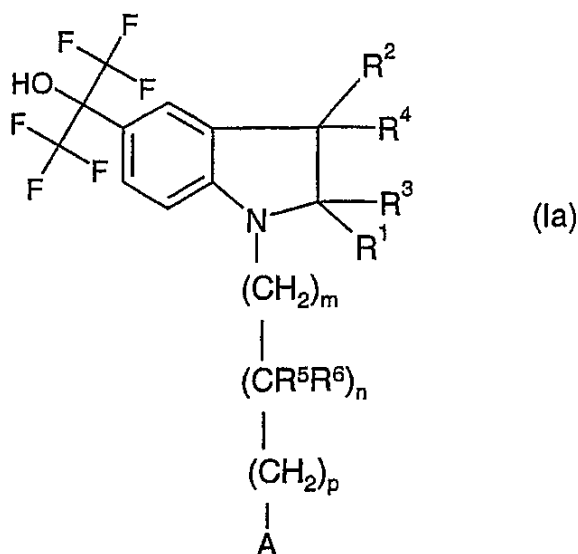
【0090】

で示される化合物の反応 (式中、 $R^1 \sim R^6$ 、A、m、n および p は、先に定義したとおりであり、LG は、例えば、Cl、Br、I、MsO、TsO、TfO などの脱離基であり、ここで、ヒドロキシ基は、例えば、特に DBU などの塩基の存在下で、例えば、TESCl などのシリル化剤での処理により、場合により保護されている (特に、スキーム I 参照)) ;

b) 式 (Ia) :

【0091】

【化15】



【0092】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、A、m、n および p は、先に定義したとおりであり、 R^3 および R^4 は、水素であり、ここで、ヒドロキシ基は、例えば、特に DBU などの塩基の存在下で、例えば、TESCl などのシリル化剤での処理により、場合により保護されている) で示される化合物の酸化、

の一つを含む、先の式 (I) で示される化合物の製造方法である。

【0093】

本発明の目的は、先の方法により製造される上記の式 (I) で示される化合物である。

【0094】

好ましい中間体は、

5-ブロモ-1-(ベンジル)-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール;

2-(1-ベンジル-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール; および
2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチルエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール、

である。

【0095】

本発明の目的は、治療上活性のある物質として使用される上記の式（I）で示される化合物である。

【0096】

本発明の更なる目的は、上記の式（I）で示される化合物、および治療上不活性の担体を含む医薬組成物である。

【0097】

同様に本発明の目的は、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患の予防および治療用の医薬を製造するための、先の式（I）で示される化合物の使用である。

10

【0098】

本発明の更なる目的は、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患（特に、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、皮膚疾患、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞、肝線維症、黄斑変性またはアルツハイマー病）の治療および予防のための、前記の式（I）で示される化合物の使用である。

【0099】

本発明の別の目的は、特に上記の式（I）で示される化合物を効果的な量投与することを含む、LXR α および／またはLXR β アゴニストにより調節される疾患（ここで、疾患は、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、皮膚疾患、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞、肝線維症、黄斑変性またはアルツハイマー病である）の治療および予防の方法である。

20

【0100】

本発明の更なる目的は、疾患が、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、皮膚疾患、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞、肝線維症、黄斑変性またはアルツハイマー病である、前記の使用および／または方法である。

30

【0101】

本発明の好ましい目的は、疾患が、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、アテローム硬化性疾患、脂質代謝異常、または糖尿病である、特に、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、アテローム硬化性疾患、または脂質代謝異常である、特に、アテローム硬化性疾患または脂質代謝異常である、先に定義した使用および／または方法である。

【0102】

以下の試験は、本発明の化合物の活性を測定するために実施した。

【0103】

一般情報

40

実施したアッセイに関する背景情報は、Nichols JS et al., "Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal Biochem. 1998, 257: 112-119に見出される。

【0104】

全長ヒトLXR α およびLXR β を発現するように、ほ乳類の発現ベクターを構築した。ヒトLXR α （aa164～447）およびヒトLXR β （aa155～460）のリガンド結合ドメイン（LBD）に融合したグルタチオンS-トランスフェラーゼ（GST）を産生するように、細菌の発現ベクターを構築した。これを実行するために、PCRにより、LBDをコードしている配列の部分を実験室クローンから増幅し、その後、プラスミドベクターにサブクローニングした。最終的なクローンを、DNA配列解析で確認した

50

(Willy et al., Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91: 10809-13)。

【0105】

GST-LBD融合蛋白質の導入、発現および精製を、標準的方法によりE.Coli菌株BL 21 (pLysS) の細胞で実施した(参考文献: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, Ausubel et al., 編)。

【0106】

放射線結合アッセイ

LXR α およびLXR β の受容体結合を、50mM HEPES (pH7.4)、10mM NaCl、5mM MgCl₂からなる緩衝液中でアッセイした。各96穴反応では、GST-LXR α -LBD融合蛋白質500ngまたはGST-LXR β -LBD融合蛋白質700ngを、振とうにより、それぞれSPAビーズ(Pharmacia Amersham)80 μ gまたは40 μ gに結合させて、最終容積50 μ lにした。得られたスラリーを室温で1時間インキュベートし、1300 $\times$ Gで2分間遠心分離した。非結合蛋白質を含む上清を除去し、受容体をコートしたビーズを含む半乾燥ペレットを、緩衝液50 μ lに再懸濁させた。放射線リガンド(例えば、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルエチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド 100,000dpm)を添加して、反応物を試験化合物の存在下、室温で1時間インキュベートし、その後、シンチレーション近接カウントを実施した。結合アッセイは全て、96穴プレートで実施し、Packard TopCountでOptiPlate (Packard)を用いて結合したリガンドの量を測定した。用量反応曲線を、10⁻¹⁰M~10⁻⁴Mの濃度範囲内で測定した。

【0107】

ルシフェラーゼ転写レポーター遺伝子アッセイ

95%O₂:5%CO₂雰囲気下、37℃の10%FBSを含むDMEM培地中で、ベビーハムスター腎臓細胞(BHK21 ATCC CCL10)を培養した。細胞を10⁵個/ウェルの密度で6穴プレートに播種し、その後、LXR応答配列の制御下で、全長LXR α または全長LXR β 発現プラスミドのいずれか+レポータープラスミド発現ルシフェラーゼでバッチトランスフェクトした(batch-transfected)。Fugene6試薬(Roch Molecular Biochemicals)を用い、提示されたプロトコルに従って、トランスフェクションを実施した。トランスフェクションの6時間後に、トリプシン処理により細胞を剥離し、10⁴個/ウェルの密度で96穴プレートに播種した。24時間細胞を付着させた後に培地を除去して、試験物質または対照リガンドを含むフェノールレッド不含培地(最終的なDMISO濃度:0.1%)100 μ lと交換した。細胞を該物質と共に24時間インキュベートした後、上清50 μ lを廃棄し、その後、Lusiferase Constant-Light Reagent(Roch Molecular Biochemicals)50 μ lを添加して細胞を溶解し、ルシフェラーゼ反応を開始させた。ルシフェラーゼ活性の指標であるルミネセンスを、Packard TopCountで検出した。試験物質の存在下での転写活性を、その物質の非存在下でインキュベートした細胞のそれと比較しながら、ルミネセンスのホールトチェンジとして表した。XLfitプログラム(ID Business Solutions Ltd. UK)を用いて、EC₅₀値を計算した。

【0108】

式(I)で示される化合物は、上記アッセイの少なくとも1種(EC₅₀またはIC₅₀)において、0.1nM~100 μ M、好ましくは0.1nM~1 μ Mの活性を有していた(μ Mはマイクロモルを意味する)。

【0109】

例えば、以下の化合物は、結合アッセイにおいて以下のIC₅₀値を示した:

【0110】

実施例	LXR α 結合	LXR β 結合
	IC ₅₀	IC ₅₀
	[μ mol/l]	[μ mol/l]

10

20

30

40

50

50	0.02	0.006
80	0.03	0.05

【0111】

これらの結果は、前述の試験を利用することにより得られた。

【0112】

式（I）で示される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびエステルは、医薬として（例えば、医薬製剤の形態で）用いることができる。該医薬製剤は、例えば、経口で（例えば、錠剤、コーティング錠、糖皮錠、硬および軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤または懸濁剤の形態で）、経鼻で（例えば、鼻腔スプレーの形態で）、または経直腸で（例えば、坐剤の形態で）、体内に投与してもよい。しかし投与を非経口で、例

10

【0113】

式（I）で示される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩およびエステルを、錠剤、コーティング錠、糖皮錠および硬ゼラチンカプセル製造用の薬学的に不活性の無機または有機佐剤と共に加工してもよい。ラクトース、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを、例えば、錠剤、糖皮錠および硬ゼラチンカプセル用のそのような佐剤として用いてもよい。

【0114】

軟ゼラチンカプセル用の適切な佐剤は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固形物質および液体ポリオールなどである。

20

【0115】

液剤およびシロップ剤の製造用の適切な佐剤は、例えば、水、ポリオール、サッカロース、転化糖、グルコースなどである。

【0116】

注射剤の適切な佐剤は、例えば、水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油などである。

【0117】

坐剤用の適切な佐剤は、例えば、天然油、硬化油、ワックス、脂肪、半固形ポリオールまたは液体ポリオールなどである。

30

【0118】

局所製剤用の適切な佐剤は、グリセリド、半合成および合成グリセリド、水添油、液体ワックス、液体パラフィン、液体脂肪アルコール、ステロール、ポリエチレングリコールおよびセルロース誘導体である。

【0119】

その上、該医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、粘度上昇物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、香料、浸透圧を変動させる塩、緩衝液、マスキング剤または抗酸化剤を含んでいてもよい。それは、更に別の治療上貴重な物質を含んでいてもよい。

【0120】

本発明によれば、式（I）で示される化合物、およびそれらの薬学的に許容され得る塩は、脂質レベル上昇、コレステロールレベル上昇、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、アテローム硬化性疾患、糖尿病、非インスリン依存性糖尿病、代謝症候群、脂質代謝異常、敗血症、炎症性疾患、皮膚疾患、大腸炎、膵臓炎、肝内胆汁うっ滞、肝線維症、黄斑変性またはアルツハイマー病の予防および治療に用いることができる。投与量は、広い限界内で変動してもよく、もちろん、それぞれの具体的例の各要件に適応させることになる。一般に、経口投与の場合、一日用量約0.1mg〜約20mg/kg体重、好ましくは約0.5mg〜4mg/kg体重（例えば、約300mg/人）を、好ましくは1〜3回の分割用量に分ける（例えば、等量であってもよい）ことが適切であろう。しかし、明白であろうが、適切であることが分かっているならば、示した上限を超えてもよい。

40

50

【0121】

本発明を、以後、実施例により示すが、それは限定性を有するものではない。

【0122】

実施例

略語：

CH₂Cl₂=ジクロロメタン、BuLi=n-ブチルリチウム、DBU=1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン、DDQ=2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン、DIPEA=N-エチルジイソプロピルアミン、DMF=ジメチルホルムアミド、EDCI=N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、EtOAc=酢酸エチル、EtOH=エタノール、Et₂O=ジエチルエーテル、Et₃N=トリエチルアミン、eq=当量、HOBT=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、K₂CO₃=炭酸カリウム、LiAlH₄=水素化アルミニウムリチウム、LiOH=水酸化リチウム、MeOH=メタノール、NaH=水素化ナトリウム、NH₄Cl=塩化アンモニウム、NaOH=水酸化ナトリウム、NaOMe=ナトリウムメトキシド、NCs=N-クロロスクシンイミド、NIS=N-ヨードスクシンイミド、RT=室温、TBAF=フッ化テトラブチルアンモニウム、TEOS=クロロトリエチルシラン、THF=テトラヒドロフラン、TIPSOTf=トリイソプロピルシリルトリフルオロメタンスルホン酸。

10

【0123】

概説

全ての反応はアルゴン下で実施された。

20

【0124】

実施例1

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

トルエン0.5mL中の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール(実施例47)32mg(0.07mmol)の溶液に、MnO₂の粉末29mg(0.33mmol)を加え、混合物を70℃で10時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-m-トリル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール33mg(定量)、灰色の固体、MS: 483 (MH⁺)を得た。

30

【0125】

実施例2

2-(1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

アセトニトリル1mL中の2-(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例80)100mg(0.26mmol)の溶液に、NCs 25mg(0.185mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物をNH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oの混合物に注いだ。相を分離し、水相をEt₂Oで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/CH₂Cl₂ 1:3を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-(1-ベンジル-3-クロロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール70mg(65%)、白色の固体、MS: 420 ((M-H⁻), 1Cl)を得た。

40

【0126】

実施例3

2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル

50

ル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

実施例 1 と同様にして、2 - {1 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (実施例 49) から、2 - {1 - [2 - (4 - エチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール、暗褐色の固体、MS : 497 (MH⁺) を調製した。

【0127】

10

実施例 4

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [5 - メチル - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール (実施例 56) から、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール、明黄色の固体、MS : 535 (M-H)⁻ を調製した。

20

【0128】

実施例 5

2 - (1 - ベンジル - 3 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

ジクロロエタン 1 mL 中の 2 - (1 - ベンジル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (実施例 80) 21 mg (0.054 mmol) の溶液に、1 - フルオロピリジニウムトリフラート 16 mg (0.065 mmol) を加えた。室温で 72 時間攪拌した後、混合物を NH₄Cl の飽和水溶液と Et₂O の混合物に注いだ。相を分離し、水相を Et₂O で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc = 4 : 1 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2 - (1 - ベンジル - 3 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール 2.5 mg (11%)、明褐色の蠟状固体、MS : 404 (M-H)⁻ を得た。

30

【0129】

実施例 6

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール

40

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール (実施例 52) から、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール、明黄色の固体、MS : 485 (M-H)⁻ を調製した。

【0130】

実施例 7

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - [2 - メチル - 1 - (3 - モルホリン -

50

4-イルメチル-ベンジル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

実施例9と同様にして、{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-モルホリン-4-イル-メタノン(実施例33)から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(3-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、明黄色の油状物、MS: 487 (MH⁺)を調製した。

【0131】

実施例8

3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

10

実施例1と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(実施例51)から、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル、明黄色の固体、MS: 446 (MH⁺)を調製した。

【0132】

実施例9

2-[1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

20

THF 0.2 mL中のN, N-ジメチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド(実施例34) 7 mg (0.0153 mmol)の溶液を、ボランジメチルスルフィド0.006 mL (0.031 mmol)で処理した。混合物を70℃で10時間攪拌し、MeOHで処理し、濃縮した。n-ヘプタン/EtOAc 4:1~1:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-[1-(3-ジメチルアミノメチル-ベンジル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール 5 mg (72%)、明黄色の油状物、MS: 445 (MH⁺)を得た。

30

【0133】

実施例10

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール(実施例54)から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 499 (M-H)⁻を調製した。

40

【0134】

実施例11

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール(実施例58)から、1, 1, 1,

50

3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、橙色の固体、MS: 507 (MH^+) を調製した。

【0135】

実施例12

2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例53) から、2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、明褐色の固体、MS: 503 (MH^+ 、1C1) を調製した。

10

【0136】

実施例13

2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例62) から、2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、明褐色の固体、MS: 503 (MH^+ 、1C1) を調製した。

20

【0137】

実施例14

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

30

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例63) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、明黄色の油状物、MS: 439 (MH^+) を調製した。

【0138】

実施例15

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

40

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール (実施例59) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 535 ($M-H$)⁻ を調製した。

【0139】

実施例16

50

2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

16. 1

DMF中のインドリン5g(41.96mmol)の溶液を、 K_2CO_3 5.8g(41.96mmol)で処理し、次に臭化ベンジル5.5mL(46.2mmol)を激しく攪拌しながら0℃にて滴下により処理した。混合物を室温で10時間、次に60℃で2時間攪拌した。得られた濃いパルプをNH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oに分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発して、N-ベンジルインドリン6.1g(69%)、MS: 210 (MH⁺)を得た。

【0140】

10

16. 2

N-ベンジルインドリン6.1g(29.15mmol)を、ヘキサフルオロアセトンセスキ水和物6.75g(30.7mmol)で処理し、室温で1週間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液とEt₂Oに分配し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(n-ヘプタン/EtOAc 5:1)に付して、2-(1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール8.6g(78%)、ピンク色の油状物、MS: 376 (MH⁺)を得た。

【0141】

20

16. 3

トルエン60mL中の2-(1-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール8.5g(22.51mmol)の溶液を、MnO₂の粉末9.8g(112mmol)で処理した。混合物を室温で10時間、60℃で8時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発して、2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール8.0g(95%)、黄色の固体、MS: 374 (MH⁺)を得た。

【0142】

実施例17

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

30

得られた粗2-メチル-1-フェネチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例55)89mg(約0.17mmol)を、トルエン1mLに溶解し、MnO₂の粉末92mg(1.1mmol)で処理した。混合物を80℃で48時間攪拌し、濾過し、溶媒を蒸発した。残渣をTHF 1mLに溶解し、THF中の1M TBAF溶液の0.08mLで処理した。30分間攪拌し、溶媒を蒸発し、n-ヘプタン/EtOAc 3:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール31mg(約33%)、明褐色の油状物、MS: 400 (M-H)⁻を得た。

40

【0143】

実施例18

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール(実施例57)から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-

50

オール、褐色を帯びた固体、MS : 469 (MH^+) を調製した。

【0144】

実施例19

2-(1-ベンジル-2,3-ジクロロ-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

CH_2Cl_2 2mL中の2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例16) 400mg (1.07mmol)の溶液を、NCS 286mg (2.14mmol)で少量ずつ処理し、室温で10時間攪拌した。溶媒を蒸発し、n-ヘプタン/EtOAc 3:1~1:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-(1-ベンジル-2,3-ジクロロ-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール100mg (21%)、明褐色の油状物、MS : 441 ($M-H$)⁻、2Clを得た。

10

【0145】

実施例20

2-{1-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例1と同様にして、2-{1-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例66)から、2-{1-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、赤色の泡状物、MS : 525 (MH^+) を調製した。

20

【0146】

実施例21

2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例1と同様にして、2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例71)から、2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、黄色の固体、MS : 517 ($M-H$)⁻、1Cl) を調製した。

30

【0147】

実施例22

2-(1-ベンジル-2,3-ジヨード-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例26.2と同様にして、2-(1-ベンジル-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例16)およびNISから、65℃の代わりに100℃で攪拌しながら、2-(1-ベンジル-2,3-ジヨード-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、明褐色の油状物、MS : 624 ($M-H$)⁻ を調製した。

40

【0148】

実施例23

1-ベンジル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチルエチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド

50

トルエン 10 mL 中の 2- (1-ベンジル-2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (実施例 41) 1.03 g (2.56 mmol) の溶液に、 MnO_2 の粉末 2.22 g (25.6 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で一晩攪拌した。デカライトに通して濾過し、溶媒を蒸発し、 n -ヘプタン/ EtOAc 3:1 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1-ベンジル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール-2-カルボアルデヒド 0.342 g (33%)、 $\text{MS} : 400 (\text{M}-\text{H})^-$ を得た。

【0149】

実施例 24

2- (1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、2- (1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (実施例 64) から、2- (1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、黄色の粘性油状物、 $\text{MS} : 464 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0150】

実施例 25

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール (実施例 60) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール、明褐色の固体、 $\text{MS} : 438 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0151】

実施例 26

2- (1-ベンジル-3-ヨード-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

26.1

DMF 中の 2- (1-ベンジル-1H-インドール-5-イル) -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (実施例 16) 6.72 g (18 mmol) の溶液を、 DBU 4.03 mL (27.0 mmol) で 0 °C にて処理し、次に TESCl 4.12 mL (27 mmol) を滴下により処理した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、溶媒を蒸発した。 n -ヘプタン/ EtOAc 6:1 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1-ベンジル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール 7.7 g (88%)、明黄色の油状物、 $\text{MS} : 489 (\text{MH}^+)$ を得た。

【0152】

26.2

DMF 7 mL 中の 1-ベンジル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール 1 g (2.1 mmol) の溶液を、 NIS 1.94 g (8.6 mmol) で 0 °C にて少量ずつ処理し、65 °C で 2 時間攪拌した。混合物を、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ と Et_2O を含む NH_4Cl の飽和水溶液の混合物に注いだ。相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発して、1-ベンジル-3-ヨード-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール 1.1 g (72%) を得て、そのうちの 50 mg を MeOH 1 mL に溶解し、 MeOH 中の 2M NaOMe の 0.2 mL で処理した。室温で 30 分間攪拌した後、粗混合物を HCl 水溶液と Et

10

20

30

40

50

H_2O に分配した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発した。 n -ヘプタン/ EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-(1-ベンジル-3-ヨード-1H-インドール-5-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 30mg、明褐色の固体、 $\text{MS}: 498 (\text{M}-\text{H})^-$ を得た。

【0153】

実施例27

N-ベンジル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド

10

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)およびN-メチルベンジルアミンから、N-ベンジル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド、無色の固体、 $\text{MS}: 535 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0154】

実施例28

4-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

20

実施例1と同様にして、4-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2,3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(実施例69)から、4-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル、明黄色の固体、 $\text{MS}: 446 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0155】

実施例29

N-メチル-3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-フェネチル-ベンズアミド

30

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)およびN-メチル-2-フェネチルアミンから、N-メチル-3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-フェネチル-ベンズアミド、無色の固体、 $\text{MS}: 549 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0156】

実施例30

(メチル-{3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンゾイル}-アミノ)-酢酸エチルエステル

40

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)およびサルコシンエチルエステル塩酸塩から、(メチル-{3-[2-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンゾイル}-アミノ)-酢酸エチルエステル、無色の固体、 $\text{MS}: 531 (\text{MH}^+)$ を調製した。

【0157】

実施例31

50

3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸

実施例68と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(実施例8)から、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸、赤色の固体、MS: 430 (M-H)⁻を調製した。

【0158】

実施例32

N-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド

10

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)および[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-メチルアミンから、N-[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド、無色の固体、MS: 588 (MH⁺)を調製した。

【0159】

20

実施例33

{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-モルホリン-4-イルメタノン

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)およびモルホリンから、{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-モルホリン-4-イルメタノン、無色の固体、MS: 501 (MH⁺)を調製した。

30

【0160】

実施例34

N, N-ジメチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド

THF 1mL中の3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31) 60mg (0.139mmol)の溶液を、ジメチルアミン塩酸塩 31mg (0.417mmol)、N-メチルモルホリン 0.09mL (0.834mmol)、HOBt 3.7mg (0.028mmol)およびEDCI 37mg (0.195mmol)で処理した。混合物を室温で10時間攪拌し、溶媒を蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc 4:1~1:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、N, N-ジメチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド 39mg (60%)、無色の固体、MS: 459 (MH⁺)を得た。

40

【0161】

実施例35

N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-

50

ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)および2-(2-アミノエチル)ピリジンから、N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド、無色の固体、MS: 550 (MH⁺)を調製した。

【0162】

実施例36

N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンズアミド

10

実施例34と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸(実施例31)およびメチルピリジン-2-イルメチルアミンから、N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-N-ピリジン-2-イルメチル-ベンズアミド、無色の固体、MS: 536 (MH⁺)を調製した。

【0163】

実施例37

2-[1-ベンジル-2-(1-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

20

DMF 3mL中の1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド(実施例23) 0.33g (0.82mmol)の溶液に、DBU 0.15mL (0.99mmol)を、続いてTESCl 0.17mL (0.99mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次にNH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oの混合物に注いだ。相を分離し、水相をEt₂Oで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド 0.389g (92%)、MS: 516 (MH⁺)を得た。

30

【0164】

37. 2

THF 3mL中の1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒド 0.11g (0.21mmol)の溶液に、メチルマグネシウムブロミド 0.14mL (0.42mmol)をアルゴン流下で0℃にて滴下した。混合物を室温で1.5時間攪拌し、NH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oの混合物に注いだ。相を分離し、水相をEt₂Oで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、粗1-[1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-イル]-エタノール 0.118g (定量)を得て、それをTHF 2mLに溶解し、THF中の1M TBAF溶液の0.43mL (0.43mmol)で処理し、1時間攪拌し、次にNH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oの混合物に注いだ。相を分離し、水相をEt₂Oで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、2-[1-ベンジル-2-(1-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 0.066g (74%)、黄色の固体、MS: 418 (M-H)⁻を得た。

40

【0165】

実施例38

1-[1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-イル]-プロパン-1-オール

50

実施例 37. 2 と同様にして、1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-カルボアルデヒドおよびエチルマグネシウムブロミドから、1-[1-ベンジル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-1H-インドール-2-イル]-プロパン-1-オール、橙色の蠟状固体、MS: 432 (MH^+) を調製した。

【0166】

実施例 39

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

10

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール (実施例 73) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロポキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 525 ($M-H$)⁻ を調製した。

【0167】

実施例 40

20

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

トルエン 1 mL 中の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール (実施例 70) 40 mg (0.094 mmol) の溶液を、 MnO_2 45 mg (0.47 mmol) で処理した。80℃で8時間攪拌した後、ジオキサン 0.5 mL および DDQ 22 mg (0.094 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、 NH_4Cl の飽和水溶液および Et_2O に注いだ。相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発した。 n -ヘプタン/ $EtOAc$ 2:1 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール 15 mg (38%)、褐色の油状物、MS: 418 (MH^+) を得た。

30

【0168】

実施例 41

2-(1-ベンジル-2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール
41. 1

無水 DMF 20 mL 中の 5-ブロモインドール-2-カルボン酸エチルエステル 5 g (19 mmol) の溶液に、 NaH (油中 55%) 1.06 g (24 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌し、臭化ベンジル 2.9 mL (24 mmol) で滴下により処理し、3 時間攪拌した。 NH_4Cl の飽和水溶液および Et_2O を加えた後、相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発して、粗 5-ブロモ-1-ベンジルインドール-2-カルボン酸エチルエステル 6.7 g (98%)、橙色の油状物、MS: 358 (MH^+) を得た。

40

【0169】

41. 2

無水 THF 25 mL 中の 5-ブロモ-1-(ベンジル)インドール-2-カルボン酸エチルエステル 6.7 g (19 mmol) の溶液に、 $LiAlH_4$ 1.42 g (37 mmol) を 0℃で少量ずつ加え、得られた混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。 NH_4Cl の飽和水溶液お

50

よび Et_2O を加えた後、相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発して、[5-ブromo-1-(ベンジル)-1H-インドール-2-イル]-メタノール 5.8 g (約 19 mmol) を得て、それを CH_2Cl_2 30 mL に溶解し、DIPEA 4.75 mL (28 mmol) および TIPSOTf 7.5 mL (28 mmol) で 0°C にて処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液および Et_2O に加えた。相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発して、5-ブromo-1-(ベンジル)-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール 7.3 g (81%)、オフホワイトの固体、MS: 473 (MH^+) を得た。

【0170】

10

41.3

THF 10 mL 中の 1-ベンジル-5-ブromo-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール 0.98 g (2.1 mmol) の溶液に、アルゴン下、THF 中の 1.6 M BuLi の溶液 1.42 mL (1.1 当量) を -78°C で滴下した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。溶液を再び -78°C に冷却し、ヘキサフルオロアセトンに溶液中で 1 分間泡立てた。攪拌を 10 分間続けた後、角氷を加え、混合物を NH_4Cl の飽和水溶液および Et_2O に注いだ。相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/ CH_2Cl_2 2:1 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-(1-ベンジル-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 707 mg (61%)、MS: 558 (M-H^-) を得た。

20

【0171】

41.4

THF 10 mL 中の 2-(1-ベンジル-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 0.93 g (1.66 mmol) の溶液に、THF 中のフッ化テトラブチルアンモニウム 1 M 溶液の 1.66 mL (1.66 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、 NH_4Cl の飽和水溶液と Et_2O の混合物に注いだ。相を分離し、水相を Et_2O で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発して、2-(1-ベンジル-2-ヒドロキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール 1.0 g (定量)、明黄色の半固体、MS: 402 (M-H^-) を得た。

30

【0172】

実施例 42

N-シクロヘキシル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド

実施例 34 と同様にして、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸 (実施例 31) および N-メチルシクロヘキシルアミンから、N-シクロヘキシル-N-メチル-3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-ベンズアミド、無色の固体、MS: 527 (MH^+) を調製した。

40

【0173】

実施例 43

2-[1-(5-クロロベンゾ [b] チオフェン-3-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例 51.3 と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H

50

ーインドール（実施例 5 1. 2）および 5-クロロ-3-クロロメチル-ベンゾ [b] チオフェンから、2- [1- (5-クロロ-ベンゾ [b] チオフェン-3-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、明褐色の油状物、MS: 478 (M-H)⁻を調製した。

【0174】

実施例 4 4

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

10

実施例 5 1. 3 と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール（実施例 5 1. 2）および 4-クロロメチル-5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、明褐色の油状物、MS: 469 (M-H)⁻を調製した。

【0175】

実施例 4 5

2- (2-クロロ-フェニル)-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

20

4 5. 1

4-ブロモメチル-2- (2-クロロ-フェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルを、2-クロロベンズアルデヒドおよびラセミ体のグリシンから Cynkowski ら (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 2335-2336)、Bouillot ら (W02004006922) および Morita ら (JP09095482) による手順と同様にして調製した。

【0176】

4 5. 2

実施例 5 1. 3 と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドールおよび 4-ブロモメチル-2- (2-クロロ-フェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステルから、2- (2-クロロ-フェニル)-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル、黄色の油状物、MS: 547 ((M-H)⁻、1C1) を調製した。

30

【0177】

実施例 4 6

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

40

4 6. 1

2- (2-メチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、2-メチル-ベンズアルデヒドから Binggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0178】

4 6. 2

実施例 5 1. 3 と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール（実施例 5 1. 2）および 2- (2-メチル-フェニル)-4-クロロメチル

50

ル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オールを調製した。

【0179】

実施例47

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-mトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

47. 1

4-クロロメチル-2-(3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾールを、3-メチル-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0180】

47. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例51. 2) および4-クロロメチル-2-(3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-mトリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、緑色の固体、MS: 485 (MH⁺) を調製した。

【0181】

実施例48

2-(1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

48. 1

無水DMF中の2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール1g (7. 5mmol) の溶液に、K₂CO₃ 1. 03g (7. 5mmol) を加え、次に臭化ベンジル0. 97mL (8. 0mmol) を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、次にEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、粗1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール1. 7g (定量)、明青色の油状物、MS: 224 (MH⁺) を得た。

【0182】

48. 2

1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール523mg (2. 34mmol) に、ヘキサフルオロアセトンセスキ水和物1. 28mL (12mmol) を加えた。混合物を80℃で4時間攪拌し、次にEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc 4: 1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-(1-ベンジル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール311mg (34%)、明緑色の油状物、MS: 388 (M-H)⁻ を得た。

【0183】

実施例49

2-{1-[2-(4-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

49. 1

2-(3-エチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、3-エチル-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製

した。

【0184】

49. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および2-(3-エチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、2-{1-[2-(3-エチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、橙色のガム、MS: 499 (MH⁺)を調製した。

10

【0185】

実施例50

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(3-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

THF 5mL中の3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル(実施例51) 1. 29 g (2. 24 mmol)の溶液を、LiAlH₄ 87 mg (2. 24 mmol)で0℃にて処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、続いてMeOHおよびH₂Oで処理した。Et₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、{3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-フェニル}-メタノール 1. 07 g (90%)を得て、そのうちの50mgをTHF 1mLに溶解し、THF中の1M TBAF溶液の0. 14 mLで処理した。室温で2時間攪拌した後、溶液をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(3-ヒドロキシメチル-ベンジル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール 49 mg (定量)、黄色のガム、MS: 420 (MH⁺)を得た。

20

【0186】

実施例51

3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

51. 1

2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール 2. 5 mL (19. 1 mmol)に、ヘキサフルオロアセトンセスキ水合物 2. 1 mL (19. 1 mmol)を0℃にて滴下した。80℃で12時間攪拌した後、混合物をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc 4: 1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール 1. 41 g (25%)、オフホワイトの固体、MS: 300 (MH⁺)を得た。

40

【0187】

51. 2

DMF中の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール 5. 9 g (19. 7 mmol)の溶液に、DBU 2. 94 mL (19. 7 mmol)を加え、30分後にTESCl 3. 3 mL (19. 7 mmol)を加えた。10時間後、さらにDBU 0. 44 mL (3. 0 mmol)およびTESCl 1. 65 mL (9. 85 mmol)を加え、攪拌を2時間続けた。溶媒と過剰

50

量のTESClを真空下で蒸発し、残渣をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール8.1g(99%)、赤色の液体、MS: 414(MH⁺)を得た。

【0188】

51.3

DMF 0.5mL中の2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール94mg(0.23mmol)の溶液に、3-クロロメチル-安息香酸メチルエステル104mg(0.45mmol)を加え、混合物を80℃で10時間を攪拌した。室温に冷却した後、混合物をTHF中のTBAF 1M溶液の0.5mLで処理し、60℃で1時間攪拌した。溶媒を蒸発し、EtOAc/n-ヘプタンを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル58mg(99%)、明赤色の油状物、MS: 448(MH⁺)を得た。

10

【0189】

実施例52

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

20

52.1

2-(2-フルオロフェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、1-フルオロベンズアルデヒドからBinggeliら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0190】

52.2

実施例51.3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51.2)および2-(2-フルオロフェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の油状物、MS: 487(M-H)⁻を調製した。

30

【0191】

実施例53

2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

40

53.1

4-クロロメチル-2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾールを、3-クロロベンズアルデヒドからBinggeliら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0192】

53.2

実施例51.3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51.2)および4-クロロメチル-2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾールから、2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-

50

メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 505 (MH⁺)、1 Cl を調製した。

【0193】

実施例 5 4

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

5 4. 1

2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、4-フルオロ-3-メチル-ベンズアルデヒドから Binggeli ら (W02002920 84) による手順と同様にして調製した。

【0194】

5 4. 2

実施例 5 1. 3 と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 5 1. 2) および 2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-フルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 501 (M-H)⁻ を調製した。

【0195】

実施例 5 5

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

CH₂Cl₂中の2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 5 1. 2) 101 mg (0.24 mmol) の溶液を、DIPEA 0.05 mL (0.3 mmol) で、次にフェニルアセチルブロミド 0.03 mL (0.24 mmol) で0℃にて処理した。混合物を室温で3時間攪拌し、次にEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、1-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-2-フェニル-エタノン 120 mgを得た。この粗生成物をTHF 2 mLに溶解し、THF中の1M BH₃の溶液0.9 mLで処理した。室温で10時間攪拌した後、混合物をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発して、2-メチル-1-フェネチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール 135 mgを得て、そのうちの30 mgをTHF 1 mLに溶解し、THF中の1M TBAFの0.07 mLで処理した。30分間攪拌し、蒸発し、n-ヘプタン/EtOAc (4:1)を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-フェネチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール 12 mg (51%)、無色の蠟状固体、MS: 404 (MH⁺)を得た。

【0196】

実施例 5 6

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

5 6. 1

2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサ

10

20

30

40

50

ゾールを、3-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0197】

56. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、黄色の油状物、MS: 537 (M-H)⁻を調製した。

10

【0198】

実施例57

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

57. 1

4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾールを、ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0199】

20

57. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、黄色を帯びた固体、MS: 471 (MH⁺)を調製した。

【0200】

実施例58

30

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および6-クロロメチル-2-トリフルオロメチル-キノリンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(2-トリフルオロメチル-キノリン-6-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、明赤色の油状物、MS: 509 (MH⁺)を調製した。

40

【0201】

実施例59

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

59. 1

2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、4-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0202】

50

59. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]}-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、黄色の半固体、MS: 537 (M-H)⁻を調製した。

【0203】

実施例60

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および1-クロロメチル-ナフタレンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-ナフタレン-1-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、明褐色の固体、MS: 440 (MH⁺)を調製した。

【0204】

実施例61

[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル

メタノール1. 5mL中の2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2) 0. 14 g (0. 34 mmol)の溶液を、酢酸ナトリウム0. 028 g (0. 34 mmol)および α -ブromoフェニルメチルアセタート0. 053 mL (0. 34 mmol)で処理した。混合物を100°Cで10時間圧力管中で攪拌し、次にEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。

n-ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イル]-フェニル-酢酸メチルエステル170 mg、無色の粘性油状物、MS: 448 (MH⁺)を得た。

【0205】

実施例62

2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

62. 1

4-クロロメチル-2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾールを、4-クロロ-ベンズアルデヒドからBingeli ら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0206】

62. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例51. 2)および4-クロロメチル-2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾールから、2-{1-[2-(4-クロロ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

、明黄色の固体、MS : 505 (MH^+) を調製した。

【0207】

実施例 63

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

実施例 51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例 51. 2)および2-クロロメチル-キノリンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-1-キノリン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、黄色の半固体、MS : 441 (MH^+) を調製した。

10

【0208】

実施例 64

2-(1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

実施例 51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例 51. 2)および3-クロロメチル-ビフェニルから、2-(1-ビフェニル-3-イルメチル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、褐色の油状物、MS : 466 (MH^+) を調製した。

20

【0209】

実施例 65

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンジル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

65. 1

4-クロロメチル-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンを、Binggeli ら(WO097019311)により4-クロロメチル-フェノキシベンゼンの調製のために記載された手順と同様にして調製した。

30

【0210】

65. 2

実施例 51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール(実施例 51. 2)および4-クロロメチル-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンゼンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ベンジル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明褐色の油状物、MS : 550 (MH^+) を調製した。

【0211】

40

実施例 66

2-{1-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

66. 1

2-(4-tert-ブチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、4-tert-ブチル-1-ベンズアルデヒドからBinggeli ら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0212】

66. 2

50

実施例 51. 3 と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) および 2-(4-tert-ブチル-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、2-{1-[2-(4-tert-ブチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、赤色の固体、MS: 527 (MH⁺) を調製した。

【0213】

実施例 67

2-(1-ベンズヒドリル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール 10

実施例 51. 3 と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) およびジフェニルメチルプロミドから、2-(1-ベンズヒドリル-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、黄色の油状物、MS: 466 (MH⁺) を調製した。

【0214】

実施例 68

3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸 20

THF 0. 5mL中の3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル (実施例 61) 66mg (0. 118mmol) の溶液を、1M LiOH水溶液の0. 2mLで処理し、室温で10時間攪拌した。溶媒を蒸発し、残渣をEtOAcとNH₄Clの水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発して、3-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸 51mg (99%)、明黄色のガム、MS: 432 (M-H)⁻を得た。

【0215】

実施例 69

4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル

実施例 51. 3 と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) および4-クロロメチル-安息香酸メチルエステルから、4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル、明赤色の油状物、MS: 448 (MH⁺) を調製した。 40

【0216】

実施例 70

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

70. 1

アセトニトリル1mL中の2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) 114mg (0. 275mmol) の溶液に、ラセミ体のフェニルオキシラン0. 063mL (0. 55mmol) および過塩素酸リチウム58mg (55mmol) を加 50

えた。80℃で18時間攪拌した後、混合物をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル]-2-フェニル-エタノール77 mg (52%)、MS: 534 (MH⁺)を得た。

【0217】

70. 2

THF 0.5 mL中の2-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イル]-2-フェニル-エタノール19 mg (0.036 mmol)の溶液に、THF中の1M TBAF溶液の0.043 mL (0.043 mmol)を加えた。室温で24時間攪拌した後、混合物をEt₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、蒸発した。n-ヘプタン/EtOAc 2:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール9.3 mg (62%)、黄色の粘性油状物、MS: 420 (MH⁺)を得た。

【0218】

実施例 71

2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

71. 1

4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-チアゾールを、Yama ne ら (Tet.Lett., 45, 2004, 69-74 および W02001019805) により記載された手順に従って調製した。

【0219】

71. 2

実施例 51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) および4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-チアゾールから、2-{1-[2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-チアゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、黄色の油状物、MS: 519 ((M-H⁻), 1 Cl)を調製した。

【0220】

実施例 72

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

72. 1

4-クロロメチル-(4-フルオロフェノキシ)-ベンゼンを、Binggeli ら (W0970 19311) により4-クロロメチル-フェノキシベンゼンの調製のために記載された手順と同様にして調製した。

【0221】

72. 2

実施例 51. 3と同様にして、2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例 51. 2) およびクロロメチル-3-(4-フルオロフェノキシ

10

20

30

40

50

)-ベンゼンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロ-フェノキシ)-ベンジル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明赤色の油状物、MS: 500 (MH⁺) を調製した。

【0222】

実施例73

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-イソプロポキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

73. 1

2- (4-イソプロポキシ-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、4-イソプロポキシ-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0223】

73. 2

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例51. 2) および2- (4-イソプロポキシ-フェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-イソプロポキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の油状物、MS: 527 (M-H)⁻ を調製した。

【0224】

実施例74

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

実施例51. 3と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例51. 2) および3-クロロメチル-2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピリジン-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 549 (MH⁺) を調製した。

【0225】

実施例75

2- {1- [2- (2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

75. 1

実施例85. 1と同様にして、ベンズアルデヒドおよびジアセチルモノオキシムの代わりに1-フェニル-1, 2-プロパンジオン2-オキシムから、2- (2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エタノールを調製した。2- (2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル) エタノールの4- (2-ブromo-エチル)-2, 5-ジフェニル-オキサゾールへの変換を、Faul ら (Heterocycles, 2001, 55(4) 689-704) による手順と同様にして、O-メシル化、続いてNaBrを用いる処理により行った。

【0226】

75. 2

DMF 0. 5mL中の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51

10

20

30

40

50

． 1) 100mg (0.33mmol) および 4-(2-ブロモエチル)-2,5-ジフェニルーオキサゾールの溶液を、80℃で一晩攪拌した。混合物をNH₄Clの飽和水溶液とEt₂Oに分配し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、n-ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、2-{1-[2-(2,5-ジフェニルーオキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-オール 39mg (21%)、明黄色のガム、MS: 547 (MH⁺)を得た。

【0227】

実施例76

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルーオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

76.1

4-クロロメチル-2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルーオキサゾールを、4-イソプロピルベンズアルデヒドからBinggeliら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0228】

76.2

実施例75と同様にして、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51.1) および 4-クロロメチル-2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルーオキサゾールから、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピルフェニル)-5-メチルーオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、橙色の油状物、MS: 513 (MH⁺)を調製した。

【0229】

実施例77

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルーオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

77.1

4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルーオキサゾールを、2-メトキシベンズアルデヒドからBinggeliら(WO200292084)による手順と同様にして調製した。

【0230】

77.2

実施例75と同様にして、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51.1) および 4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルーオキサゾールから、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシフェニル)-5-メチルーオキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色のガム、MS: 501 (MH⁺)を調製した。

【0231】

実施例78

1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

78.1

4-クロロメチル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルーオキサ

10

20

30

40

50

ゾールを、2-トリフルオロメチル-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0232】

78. 2

実施例75と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51. 1) および4-クロロメチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色のガム、MS: 539 (MH⁺) を調製した。

10

【0233】

実施例79

2-{1-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

79. 1

4-クロロメチル-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾールを、4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

20

【0234】

79. 2

実施例75と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51. 1) および4-クロロメチル-2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明褐色の泡状物、MS: 577 (MH⁺) を調製した。

【0235】

30

実施例80

2-(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

メタノール1mL中の2-(1-ベンジル-2-トリイソプロピルシラニルオキシメチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例41. 3) 31mg (0.055mmol) の溶液を、Pd/C (10% Pd) 30mgの存在下、大気圧で12時間水素化した。デカライトに通す濾過により触媒を除去し、溶媒を蒸発して、2-(1-ベンジル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール20mg (93%)、赤色の固体、MS: 388 (MH⁺) を得た。

40

【0236】

実施例81

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

81. 1

5-クロロメチル-1-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾールを、Kodama ら (US6472386) により記載の5-クロロメチル-1-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾールの調製と同様に調製したが、但し、3'-4'-5'-トリメトキシアセトフェノンの代わりに4-トリフルオロメチ

50

ルアセトフェノンから出発した。

【0237】

81. 2

実施例75と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール(実施例51. 1)および5-クロロメチル-1-メチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[2-メチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 538 (MH⁺)を調製した。

10

【0238】

実施例82

2-{1-[2-エチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

82. 1

5-クロロメチル-1-エチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾールを、Kodama ら(US6472386)により記載の5-クロロメチル-1-エチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-1H-ピラゾールの調製と同様に調製したが、但し3' 4' 5'-トリメトキシアセトフェノンの代わりに4-トリフルオロメチルアセトフェノンから出発し、メチルヒドラジンの代わりにエチルヒドラジンを使用した。

20

【0239】

82. 2

実施例75と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール(実施例51. 1)および5-クロロメチル-1-エチル-3-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1H-ピラゾールから、2-{1-[2-エチル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、黄色の油状物、MS: 552 (MH⁺)を調製した。

30

【0240】

実施例83

(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル

DMF 0. 5mL中の4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール(実施例99) 40mg (0. 083mmol)の溶液を、DBU 0. 01mLおよびメチルプロモアセタート0. 01mL (0. 1mmol)で処理した。混合物を室温で一晩攪拌し、Et₂OとNH₄Clの飽和水溶液に分配した。合わせた有機相を乾燥し、溶媒を蒸発し、n-ヘプタン/EtOAc 1:1を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル、オフホワイトの泡状物、MS: 559 (MH⁺)を得た。

40

【0241】

実施例84

(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメ

50

チル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸

実施例 9 1 と同様にして、(4 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル (実施例 8 3) から、(4 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸、明黄色の固体、MS : (545、MH⁺) を調製した。

【0242】

実施例 8 5

10

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [2 - (2 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール

85. 1

2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エタノールを、Bingge li ら (W0200292084) による手順と同様にして、ベンズアルデヒドおよびジアセチルモノオキシムから得た。Faul ら (Heterocycles, 2001, 55(4), 689-704) による手順と同様にして、2 - (2, 5 - ジフェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エタノールの 4 - (2 - ブロモ - エチル) - 2, 5 - ジフェニル - オキサゾールへの変換を、O - メシル化、続いて NaBr での処理により行った。

20

【0243】

85. 2

実施例 7 5 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - プロパン - 2 - オール (実施例 51. 1) および 4 - (2 - ブロモ - エチル) - 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [2 - (2 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル) - エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール、MS : 485 (MH⁺) を調製した。

30

【0244】

実施例 8 6

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 5 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール

86. 1

5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾールを、Sznaidman ら (Bioorg. Med. Chem. Letters, 2003, 13(9) 1517-1521 および WO2001000603) による手順と同様にして調製した。

40

86. 2

実施例 7 5 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - プロパン - 2 - オール (実施例 51. 1) および 5 - クロロメチル - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {2 - メチル - 1 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - オキサゾール - 5 - イルメチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール、明黄色の固体、MS : 539 (MH⁺) を調製した。

【0245】

50

実施例 87

N, N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド

実施例 34 と同様にして、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸 (実施例 84) およびジメチルアミン塩酸塩から、N, N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド、白色の泡状物、MS: 572 (MH⁺) を調製した。

【0246】

実施例 88

2-{1-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

88. 1

4-クロロメチル-2-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾールを、3-ベンジルオキシベンズアルデヒドから Binggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0247】

88. 2

実施例 75 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例 51. 1) および 2-(3-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、2-{1-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、橙色の固体、MS: 577 (MH⁺) を調製した。

【0248】

実施例 89

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル

89. 1

4-(4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルを、3-ホルミル安息香酸メチルエステルから Binggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0249】

89. 2

実施例 75 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例 51. 1) および 4-(4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルから、4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル、黄色のガム、MS: 529 (MH⁺) を調製した。

【0250】

10

20

30

40

50

実施例 90

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル

90. 1

4- (4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルを、3-ホルミル-安息香酸メチルエステルからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0251】

90. 2

10

実施例 75 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例 51. 1) および 3- (4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルから、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル、オフホワイトの固体、MS: 529 (MH⁺) を調製した。

【0252】

実施例 91

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸

20

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル (実施例 90) 50mg (0.095mmol) の溶液を、1M LiOH 水溶液の 1mL に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。HCl 水溶液で pH を約 3~4 に酸性化した後、Et₂O を加え、相を分離し、水相を Et₂O で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発して、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸 49mg (定量)、オフホワイトの固体、MS: 513、(M-H)⁻ を得た。

30

【0253】

実施例 92

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸

実施例 91 と同様にして、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル (実施例 89) から、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸、黄色の泡状物、MS: 513 (M-H) を調製した。

40

【0254】

実施例 93

3- {4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル

93. 1

50

3-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルを、Adam ら (W02002083652) による手順に従って調製した。

【0255】

93.2

実施例75と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51.1) および3-(4-クロロメチル-オキサゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステルから、3-{4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル、黄色の泡状物、MS: 515 (MH⁺) を調製した。

10

【0256】

実施例94

2-{1-[2-(2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、2-{1-[2-(2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例75) から、2-{1-[2-(2, 5-ジフェニル-オキサゾール-4-イル)-エチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、オフホワイトの固体、MS: 545 (MH⁺) を調製した。

20

【0257】

実施例95

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール (実施例76) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(4-イソプロピル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、橙色の泡状物、MS: 511 (MH⁺) を調製した。

30

【0258】

実施例96

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール (実施例77) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{1-[2-(2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 499 (MH⁺) を調製した。

40

【0259】

実施例97

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-{2-メチル-1-[5-メチル-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-1H-イン

50

ドール-5-イル} - プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例78) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (2-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、明黄色のガム、MS: 537 (MH^+) を調製した。

【0260】

実施例98

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例79) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、明褐色の泡状物、MS: 575 (MH^+) を調製した。

【0261】

実施例99

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール

メタノール1 mL中の2- {1- [2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例98) 80 mg (0.139 mmol) の溶液を、Pd/C (10% Pd) 20 mgで処理し、 H_2 下大気圧で6時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発して、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール59 mg (87%)、明緑色の泡状物、MS: 485 (MH^+) を得た。

【0262】

実施例100

ジメチル-カルバミン酸4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル

ピリジン1 mL中の4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェノール (実施例99) 25 mg (0.052 mmol) の溶液を、ジメチルカルバモイルクロリド28 mg (0.26 mmol) で処理し、60℃で2時間攪拌した。Et₂OおよびHCl水溶液を加え、相を分離した。水相をEt₂Oで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発し、n-ヘプタン/EtOAc 1:1を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、ジメチル-カルバミン酸4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -フェニルエステル19 mg (66%)、明黄色の固体、MS: 556 (MH^+) を得た。

【0263】

実施例 101

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2- (2-メチル-5-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例 85) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イル) -エチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 483 (MH^+) を調製した。

10

【0264】

実施例 102

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-5-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-4-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例 59) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -オキサゾール-5-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、黄色の固体、MS: 535 ($M-H$)⁻ を調製した。

20

【0265】

実施例 103

2- {1- [2-エチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、2- {1- [2-エチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例 82) から、2- {1- [2-エチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 548 ($M-H$)⁻ を調製した。

30

【0266】

実施例 104

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例 81) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-5- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、明黄色の固体、MS: 534 ($M-H$)⁻ を調製した。

40

【0267】

実施例 105

(4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール

50

ル-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル

実施例1と同様にして、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル(実施例83)から、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル、緑色のガム、MS: 557 (MH⁺)を調製した。

【0268】

実施例106

10

(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸

実施例91と同様にして、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル(実施例105)から、(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸、黄色のガム、MS: 543 (MH⁺)を調製した。

20

【0269】

実施例107

2-{3-クロロ-1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例2と同様にして、2-{1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール(実施例12)から、2-{3-クロロ-1-[2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール、オフホワイトの固体、MS: 537 (MH⁺)、2C1を調製した。

30

【0270】

実施例108

ピロリジン-1-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル

実施例100と同様にして、4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール(実施例99)および1-ピロリジン-カルボニルクロリドから、ピロリジン-1-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル、明黄色の固体、MS: 582 (MH⁺)を調製した。

40

【0271】

実施例109

モルホリン-4-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル

実施例100と同様にして、4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2

50

ートリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール(実施例99)およびモルホリン-4-カルボニルクロリドから、モルホリン-4-カルボン酸4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル、無色のガム、MS: 598 (MH⁺)を調製した。

【0272】

実施例110

2-(2-クロロフェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸

10

実施例91と同様にして、2-(2-クロロフェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(実施例130)から、2-(2-クロロフェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸、褐色の固体、MS: 533 (MH⁺)、¹C1を調製した。

【0273】

実施例111

20

2-{1-[2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

0℃にて、THF 0.3mL中の2-(2-クロロフェニル)-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(実施例130)10mg(0.018mmol)の溶液を、LiAlH₄ 1mg(0.026mmol)で処理し、室温で6時間攪拌した。氷を加え、混合物をEt₂Oと水に分配した。合わせた有機相を乾燥し、蒸発して、2-{1-[2-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシメチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール9mg(95%)、オフホワイトの固体、MS: 518 (MH⁺)、¹C1を得た。

30

【0274】

実施例112

N,N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド

実施例1と同様にして、N,N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロインドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド(実施例87)から、N,N-ジメチル-2-(4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-アセトアミド、オフホワイトの固体、MS: 570 (MH⁺)を調製した。

40

【0275】

実施例113

2-{1-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

50

実施例 1 と同様にして、2- {1- [2- (3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例 88) から、2- {1- [2- (3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール、オフホワイトの固体、MS : 575 (MH^+) を調製した。

【0276】

実施例 114

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール

10

実施例 99 と同様にして、2- {1- [2- (3-ベンジルオキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例 113) から、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール、明褐色の固体、MS : 485 (MH^+) を調製した。

【0277】

実施例 115

20

モルホリン-4-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル

実施例 100 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール (実施例 114) およびモルホリン-4-カルボニルクロリドから、モルホリン-4-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル、明黄色の泡状物、MS : 598 (MH^+) を調製した。

30

【0278】

実施例 116

ジメチル-カルバミン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル

実施例 100 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール (実施例 114) およびジメチルカルバモイルクロリドから、ジメチル-カルバミン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル、明黄色の固体、MS : 556 (MH^+) を調製した。

40

【0279】

実施例 117

ピロリジン-1-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル

実施例 100 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール (実施例 114) および 1-ピ

50

ロリジン-カルボニルクロリドから、ピロリジン-1-カルボン酸 3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェニルエステル、白色の固体、MS: 582 (MH⁺) を調製した。

【0280】

実施例 118

(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル

実施例 83 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール (実施例 114) およびメチルブ
ロモアセタートから、(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリ
フルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イル
メチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノキシ)-酢酸メチルエステル、オフホワイト
のガム、MS: 557 (MH⁺) を調製した。

【0281】

実施例 119

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル

実施例 1 と同様にして、(3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル
(実施例 90) から、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフル
オロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメ
チル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル、橙色の固体、MS: 527
(MH⁺) を調製した。

【0282】

実施例 120

4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル

実施例 1 と同様にして、(4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル
(実施例 89) から、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフル
オロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメ
チル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル、明褐色の固体、MS: 527
(MH⁺) を調製した。

【0283】

実施例 121

3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸

実施例 91 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-安息香酸メチルエステル
(実施例 120) から、3- {5-メチル-3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリ
フルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イル

メチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸、褐色の固体、MS : 513 (MH^+) を調製した。

【0284】

実施例122

1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール

実施例111と同様にして、3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸メチルエステル (実施例119) から、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - {1 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - 5 - メチル - オキサゾール - 4 - イルメチル] - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル} - プロパン - 2 - オール、黄色の油状物、MS : 499 (MH^+) を調製した。

【0285】

実施例123

4 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸

実施例91と同様にして、4 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸メチルエステル (実施例119) から、4 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸、橙色の固体、MS : 511 (M-H^-) を調製した。

【0286】

実施例124

N, N - ジメチル - 3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - ベンズアミド

実施例34と同様にして、3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - 安息香酸 (実施例121) から、N, N - ジメチル - 3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - ベンズアミド、オフホワイトの固体、MS : 540 (MH^+) を調製した。

【0287】

実施例125

(3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸

実施例91と同様にして、(3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸メチルエステル (実施例118) から、(3 - {5 - メチル - 4 - [2 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - インドール - 1 - イルメチル] - オキサゾール - 2 - イル} - フェノキシ) - 酢酸、ピンク色の固体、MS : 541 (M-H^-) を調製した。

【0288】

実施例 1 2 6

N, N-ジメチル-4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -ベンズアミド

実施例 9 1 と同様にして、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸 (実施例 1 2 3) から、N, N-ジメチル-4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -ベンズアミド、オフホワイトの固体、MS: 540 (MH⁺) を調製した。

10

【0 2 8 9】

実施例 1 2 7

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例 1 1 1 と同様にして、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸メチルエステル (実施例 1 2 0) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、黄色の油状物、MS: 499 (MH⁺) を調製した。

20

【0 2 9 0】

実施例 1 2 8

2- [2, 3-ジメチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

1 2 8. 1

ジクロロエタン 2 mL 中の 2- {1- [2- (3-クロロ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール (実施例 1 2) 200 mg (0.4 mmol) の溶液を、DMF 0.06 mL (0.8 mmol) で処理し、0℃に冷却した。POCl₃ 0.04 mL (0.44 mmol) を加えた後、混合物を室温に達するようにして、更に 1 時間攪拌した。混合物を Et₂O と H₂O に分配し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、n-ヘプタン/EtOAc 1:2 を用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して、1- [2- (3-クロロ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール-3-カルボアルデヒド 110 mg (52%)、明褐色の固体、MS: 531 (MH⁺) を得た。

30

40

【0 2 9 1】

1 2 8. 2

THF 1 mL 中の 1- [2- (3-クロロ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -1H-インドール-3-カルボアルデヒド 50 mg の溶液を、LiAlH₄ 5 mg (0.14 mmol) で 0℃にて処理し、1 時間以内に室温に達するようにした。角氷を加え、混合物を Et₂O と H₂O に分配した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を蒸発して、2- {1- [2- (3-クロロ-フェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

50

ル 36 mg、オフホワイトの固体、533 (MH⁺) を得た。

【0292】

128.3

MeOH 1 mL中の 2- {1- [2- (3-クロロフェニル) -5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル] -3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル} -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-オール 25 mgの溶液を、Pd/C (10% Pd) で処理し、H₂下大気圧で8時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発して、2- [2, 3-ジメチル-1- (5-メチル-2-フェニル-オキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-オール、明褐色の固体、483 (MH⁺) を得た。

10

【0293】

実施例 129

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール

実施例 1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール (実施例 46) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-オトリル-オキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール、褐色の油状物、MS: 483 (MH⁺) を調製した。

20

【0294】

実施例 130

2- (2-クロロフェニル) -4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

実施例 1と同様にして、2- (2-クロロフェニル) -4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル (実施例 45) から、2- (2-クロロフェニル) -4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル、明黄色の半固体、MS: 545 (M-H) を調製した。

30

【0295】

実施例 131

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール

実施例 1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール (実施例 44) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-3-フェニル-イソオキサゾール-4-イルメチル) -1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール、明黄色の油状物、MS: 469 (MH⁺) を調製した。

40

【0296】

実施例 132

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロフェノキシ) -ベンジル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例 1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロフェノキシ) -ベンジル] -2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イ

50

インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例72) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [3- (4-フルオロフェノキシ) -ベンジル] -2-メチル-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、赤色の固体、MS: 498 (MH^+) を調製した。

【0297】

実施例133

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール
133.1

実施例51.3と同様にして、2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリエチルシラニルオキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール (実施例51.2) および2-ブロモメチル-ナフタレンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール、赤色の油状物、MS: 440 (MH^+) を調製した。

【0298】

133.2

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-1-ナフタレン-2-イルメチル-1H-インドール-5-イル) -プロパン-2-オール、赤色の固体、MS: 438 (MH^+) を調製した。

【0299】

実施例134

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール

実施例1と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール (実施例74) から、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [2-メチル-6- (4-トリフルオロメチルフェニル) -ピリジン-3-イルメチル] -1H-インドール-5-イル} -プロパン-2-オール、明褐色の固体、MS: 546 (MH^+) を調製した。

【0300】

実施例135

{3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -フェニル} -ピペリジン-1-イル-メタノン

実施例34と同様にして、3- {5-メチル-3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -オキサゾール-2-イル} -安息香酸 (実施例121) およびピペリジンから、{3- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル) -インドール-1-イルメチル] -フェニル} -ピペリジン-1-イル-メタノン、無色の固体、MS: 499 (MH^+) を調製した。

【0301】

実施例136

trans-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル] -プロパン-2-オール

10

20

30

40

50

1 3 6 . 1

trans-4-クロロメチル-5-メチル-2-スチリル-オキサゾールを、シンナムアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0302】

1 3 6 . 2

実施例 75. 2 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例 51. 1) および trans-4-クロロメチル-5-メチル-2-スチリル-オキサゾールから、trans-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、橙色の固体、MS: 497 (MH⁺) を調製した。

10

【0303】

実施例 137

2-[1-(2-ベンジル-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-プロパン-2-オール

1 3 7 . 1

2-ベンジル-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールを、フェニルアセトアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

20

【0304】

1 3 7 . 2

実施例 75. 2 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例 51. 1) および 2-ベンジル-4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾールから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、赤色の油状物、MS: 485 (MH⁺) を調製した。

【0305】

30

実施例 138

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

メタノール 1ml 中の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-スチリル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール (実施例 136) 30mg (0.06mmol) の溶液を、Pd/C (10%) 15mg で処理し、H₂ 下大気圧で 6 時間攪拌した。溶媒を濾過し、蒸発して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-[2-メチル-1-(5-メチル-2-フェネチル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール 24mg (77%)、明黄色の油状物、MS: 499 (MH⁺) を得た。

40

【0306】

実施例 139

4-{5-メチル-4-[2-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-2, 3-ジヒドロ-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-フェノール

メタノールとテトラヒドロフランの 2:1 の混合物 15ml 中の 2-{1-[2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサ

50

サフルオロ－プロパン－２－オール（実施例７９）１．２ｇ（２．１mmol）の溶液を、Pd/C（１０％Pd）４００mgで処理し、H₂下大気圧で１０時間激しく攪拌した。濾過し、溶媒を蒸発し、トルエン／EtOAc（勾配９：１～１：１）を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、４－〔５－メチル－４－〔２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－インドール－１－イルメチル〕－オキサゾール－２－イル〕－フェノール３９０mg（３９％）、明黄色の泡状物、MS：４８７（MH⁺）を得た。

【０３０７】

実施例１４０

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔２－メチル－１－（５－メチル－２－フェネチル－オキサゾール－４－イルメチル）－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール

10

実施例１と同様にして、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔２－メチル－１－（５－メチル－２－フェネチル－オキサゾール－４－イルメチル）－２，３－ジヒドロ－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール（実施例１３８）から、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔２－メチル－１－（５－メチル－２－フェネチル－オキサゾール－４－イルメチル）－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール、明褐色の固体、MS：４９７（MH⁺）を調製した。

【０３０８】

実施例１４１

20

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔１－〔２－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４－イルメチル〕－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール

THF １５ml中の３－〔５－メチル－４－〔２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－インドール－１－イルメチル〕－オキサゾール－２－イル〕－安息香酸メチルエステル（実施例９０）１．２５ｇ（２．３７mmol）の溶液を、水素化アルミニウムリチウム１８０mg（４．７３mmol）で０℃にて処理し、３時間以内に室温に達するようにした。粗生成物をNH₄Clの飽和水溶液とEtOAcに分配し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、溶媒を蒸発して、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔１－〔２－（３－ヒドロキシメチル－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４－イルメチル〕－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール１．１ｇ（９３％）、オフホワイトの泡状物、MS：４９９（M－H）⁻を得た。

30

【０３０９】

実施例１４２

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔１－〔２－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４－イルメチル〕－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール

実施例１４１と同様にして、４－〔５－メチル－４－〔２－メチル－５－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシ－１－トリフルオロメチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－インドール－１－イルメチル〕－オキサゾール－２－イル〕－安息香酸メチルエステル（実施例８９）から、１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－〔１－〔２－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－５－メチル－オキサゾール－４－イルメチル〕－２－メチル－２，３－ジヒドロ－１H－インドール－５－イル〕－プロパン－２－オール、明褐色の固体、MS：４９９（M－H）⁻を調製した。

40

【０３１０】

実施例１４３

１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－（１－〔２－〔４－（１－ヒドロキシ－エチル）－フェニル〕－５－メチル－オキサゾール－４－イルメチル〕－２－メチル－１H－インドール－５－イル）－プロパン－２－オール

50

1 4 3. 1

トルエン 2 ml 中の 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (4-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール 100 mg (0. 2 mmol) の溶液を、MnO₂ 87 mg (1. 0 mmol) で処理し、80℃で20時間攪拌した。濾過し、溶媒を蒸発し、ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアルデヒド 50 mg (50%)、ピンク色の固体、MS: 497 (MH⁺) を得た。

10

【0311】

1 4 3. 2

THF 1 ml 中の 4- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアルデヒド 50 mg (0. 1 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、ジエチルエーテル中の 3Mメチルマグネシウムブロミド溶液の 0. 13 ml (0. 4 mmol) で処理した。混合物を攪拌し、1時間以内に室温に達するようにした。粗生成物を NH₄Cl の飽和水溶液と EtOAc に分配し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を蒸発し、ヘプタン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーに付して、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [4- (1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1 H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール 44 mg (85%)、オフホワイトの固体、MS: 513 (MH⁺) を得た。

20

【0312】

実施例 1 4 4

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1 H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール

1 4 4. 1

実施例 1 4 3. 1 と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {1- [2- (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル]-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オールから、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアルデヒド、ピンク色の固体、MS: 497 (MH⁺) を調製した。

30

【0313】

1 4 4. 2

実施例 1 4 3. 2 と同様にして、3- {5-メチル-4- [2-メチル-5- (2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-インドール-1-イルメチル]-オキサゾール-2-イル}-ベンズアルデヒドから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (1- {2- [3- (1-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-5-メチル-オキサゾール-4-イルメチル}-2-メチル-1 H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール、オフホワイトの固体、MS: 513 (MH⁺) を調製した。

40

【0314】

実施例 1 4 5 および 1 4 6

(2R) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール および (2S)

50

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール

ラセミ体の1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール (実施例56) 900mg (1.68mmol) のキラルHPLCにより、(2R) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール約300mg (33%) および (2S) 1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- {2-メチル-1- [5-メチル-2- (3-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-4-イルメチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}-プロパン-2-オール約300mg (33%)、無色の固体、MS: 539 (MH⁺) を得た。

【0315】

実施例147

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール

147.1

3- (4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ピリジンを、3-ピリジンカルボキシアルデヒドからBinggeli ら (W0200292084) による手順と同様にして調製した。

【0316】

147.2

実施例75.2と同様にして、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- (2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-プロパン-2-オール (実施例51.1) および3- (4-クロロメチル-5-メチル-オキサゾール-2-イル)-ピリジンから、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2- [2-メチル-1- (5-メチル-2-ピリジン-3-イル-オキサゾール-4-イルメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-プロパン-2-オール、明褐色のガム、MS: 472 (MH⁺) を調製した。

【0317】

実施例A

式(I)の化合物は、それ自体既知の方法により、下記の処方の錠剤を製造する活性成分として使用することができる。

	1錠当たり
活性成分	200mg
微晶質セルロース	155mg
トウモロコシデンプン	25mg
タルク	25mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	20mg
	425mg

【0318】

実施例B

式(I)の化合物は、それ自体既知の方法により、下記の処方のカプセル剤を製造する活性成分として使用することができる。

	1カプセル当たり
活性成分	100.0mg
トウモロコシデンプン	20.0mg

乳糖	9 5 . 0 mg
タルク	4 . 5 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0 . 5 mg</u>
	2 2 0 . 0 mg

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 413/06

- (72)発明者 デームロウ, ヘンリエッタ
ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハーヴィーレン、リッターシュトラッセ 8 5
- (72)発明者 クーン, ベルント
スイス国、ツェーハー 4 4 1 0 リースタル、ソンマツトヴェーク 4 2
- (72)発明者 パンデイ, ナレンドラ
ドイツ国、8 1 3 6 9 ミュンヘン、パッサウエルシュトラッセ 3 5
- (72)発明者 ラトニ, アサヌ
フランス国、エフ 6 8 4 4 0 アブシェイム、リュ・ルイ・パストゥール 4
- (72)発明者 シュルツァーガーシュ, ターニャ
スイス国、ツェーハー 4 4 1 0 リースタル、ラングハークシュトラッセ 4 6
- (72)発明者 ライト, マシュー・ブレイク
スイス国、ツェーハー 4 0 5 3 バーゼル、プフェフィンガーシュトラッセ 1 6

審査官 富永 保

(56)参考文献 特開昭53-023983 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CA/REGISTRY(STN)