

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-512331

(P2010-512331A)

(43) 公表日 平成22年4月22日(2010.4.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 231/56 (2006.01)	CO7D 231/56 CSPA	4C050
CO7D 471/04 (2006.01)	CO7D 471/04 104Z	4C063
CO7D 519/00 (2006.01)	CO7D 519/00 311	4C065
CO7D 403/12 (2006.01)	CO7D 231/56 Z	4C072
CO7D 401/14 (2006.01)	CO7D 403/12	4C086
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 199 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-540389 (P2009-540389)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月29日 (2007.11.29)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月5日 (2009.6.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/085831
 (87) 国際公開番号 W02008/070507
 (87) 国際公開日 平成20年6月12日 (2008.6.12)
 (31) 優先権主張番号 60/868,844
 (32) 優先日 平成18年12月6日 (2006.12.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

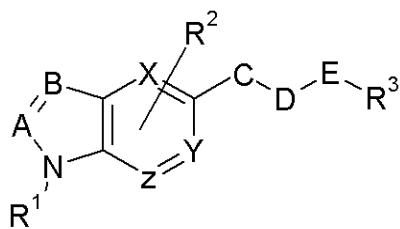
(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084009
 弁理士 小川 信夫
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルココルチコイド模倣薬、それらの製造方法、医薬組成物、及びこれらの使用

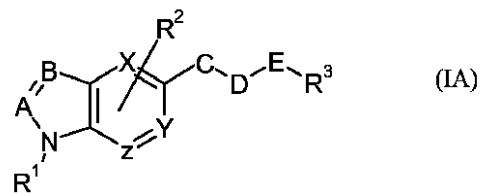
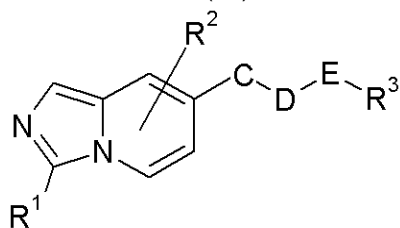
(57) 【要約】

式(IA)

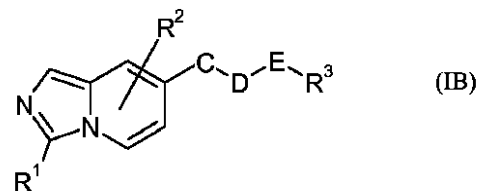


(IA)

の化合物、及び式(IB)



(IA)



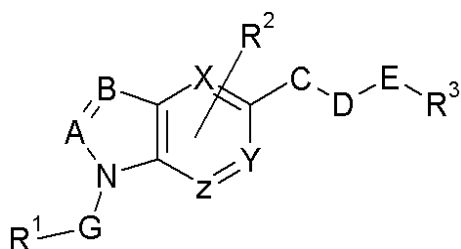
(IB)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IA)

【化 1】



(IA),

の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

[式中、

R¹は水素、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立にC₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

Gは結合又は-C(O)-、-C(O)CH₂-、-CO₂-、-CO₂CH₂-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、もしくは-C(O)N(R⁷)-（式中、R⁷は水素又はメチルである）であり、

R²は水素又はハロゲンであり、

X、Y、及びZは夫々独立にC又はNであり、

A及びBは夫々独立にC又はNであり、夫々が必要により独立にメチル、水素、ヒドロキシル、又はシアノ基で置換されていてもよく、

Cは結合又は-NR⁴-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Eは結合、-CH₂-、又は-NR⁴CH₂-、もしくは-NR⁴SO₂-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Dは-CR⁵R⁶-（式中、R⁵はトリフルオロメチル基であり、かつR⁶はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

R³はC₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₆ アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基は独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R³の夫々の置換基は必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい]

【請求項 2】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

G が結合であり、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、

A 及び B が夫々独立に CH 又は N であり、

C が $-NR^4-$ （式中、 R^4 が水素又はアルキルである）であり、

E が結合又は $-CH_2-$ であり、

D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）であり、

かつ R^3 が C_1-C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、 C_1-C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 3】

R^1 がアリール又はヘテロアリール（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

G が結合であり、

R^2 が水素であり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、

A 及び B が夫々独立にCH又はNであり、

C が結合であり、

E が $-NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、又は $-NR^4SO_2-$ (式中、 R^4 が水素である) であり、

D が $-CR^5R^6-$ (式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である) であり、
かつ

R^3 が C_1-C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ (その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又は C_1-C_5 アルキルチオ (その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい) であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、 C_1-C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ (その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又は C_1-C_5 アルキルチオ (その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい) から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 4】

R^1 がアリール又はヘテロアリール (必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

G が結合であり、

R^2 が水素であり、

A 及び B が夫々独立にCH又はNであり、

C が結合であり、

D が $-CR^5R^6-$ (式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシ基である) であり、

E が結合であり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、かつ

R^3 がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル

、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

10

【請求項5】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキル（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Gが $-CO_2CH_2-$ 又は $-C(O)N(R^7)-$ （式中、 R^7 が水素である）であり、

R^2 が水素であり、

A及びBが夫々独立にCH又はNであり、

Cが結合であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシ基である）であり、

20

Eが結合であり、

X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、かつ

R^3 がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

30

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

40

【請求項6】

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ

50

- ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール; 10
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール; 20
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;
 フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン; 30
 (1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 [1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)アミン;
 (1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]アミン;
 ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン; 40
 N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン;
 2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド;
 2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;
 3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン;
 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メトキシメチル-1H-インダゾール-5-イル

-)エチル}インドール-1-イル}アセトアミド;
 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1H-インダゾール-5-イル)エチル}インドール-1-イル}アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール; 10
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル}インドール-1-イル}アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール; 20
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 (R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;
 (S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール; 30
 1-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-1H-1⁶-チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチルチオフェン-2-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸; 40
 1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(5-1,3-ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;
 1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-

- ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;
 1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
 N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
 1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-アリル-6-ブromo-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ

- ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸カルバモイルメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;
 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;
 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1

H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン;

(1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イルメタノン;

2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

4-プロモ-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-イル)エタノール;

1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イルチアゾール-4-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール;

N-(5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}チアゾール-2-イル)アセトアミド;

1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イルチアゾール-5-イル)エタノール;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;

(3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;

10

20

30

40

50

1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-
 イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 (2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル
]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキ
 シピリジン-3-イル)エタノール;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸エチルアミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1-エチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1,2-ジメチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1,1-ジメチルエチル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸プロピルアミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルエチル)アミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロブチルエステル;
 シクロペンチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-
 イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
 シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イ
 ル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
 シクロプロピル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-
 イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸イソプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸エチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル;

10

20

30

40

50

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸フェニルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-フェニルメタンスルホニ
 ル-1H-インドール-5-イル)エタノール;
 2-フェニル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イ
 ル)エチル]インドゾール-1-イル}エタノン;
 2-チオフエン-2-イル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インド
 ール-3-イル)エチル]インドゾール-1-イル}エタノン;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エ
 チル]インドゾール-1-イル}-メタノン;
 3-メチル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)
 エチル]インドゾール-1-イル}ブタン-1-オン;
 1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1
 H-インドール-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(プロパン-2-スルホニル
)-1H-インドゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メタンスルホニル-1H-インドゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-
 インドール-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)
 エタノール;
 2-フェニル-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)インドゾール-1
 -イル]エタノン; 及び
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フ
 ルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]エタノール
 から選ばれた化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

10

20

【請求項7】

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-ヒ
 ドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ
 [2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(
 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イ
 ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-
 ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロ
 フェニル)-1H-インドゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-(7-オキシ
 -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インドゾ
 ール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-(1H-ピロ
 ロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-(1H-ピロ
 ロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドゾール-5-イル]-1-(1H-ピロ
 ロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

30

40

50

3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;
 フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]アミン;
 ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;
 2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;
 2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;
 3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

10

20

30

40

50

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

1-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-1H-1⁶-チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(5-1,3-ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル]エタノール;

1-[1-(3-ジメチルアミノ)プロピル]-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(6-プロモ-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

10

20

30

40

50

- 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
- 1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(1-アリル-6-ブromo-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
- 4-ブromo-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-5-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-4-イル)エタノール;
- 1-アリル-4-ブromo-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ホルリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール;
- N-(5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}チアゾール-2-イル)アセトアミド;

10

20

30

40

50

- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール;
- 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 5-アрил-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 10
- 7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
- 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン; 20
- 5-アрил-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸カルバモイルメチルアミド;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド; 30
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;
- 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;
- 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸; 40
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン;
- 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H- 50

インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;
 (1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;
 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール;
 (2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,1-ジメチルエチル)アミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロブチルエステル;
 シクロペンチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチル-メチルアミド
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピル-メチルアミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-フェニルメタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2-フェニル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン;
 1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 2-フェニル-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)インダゾール-1-イル]エタノン;
 1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール
 から選ばれた化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 8】

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

10

20

30

40

50

2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]-メタンスルホンアミド;

1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;

2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;

フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-アミン;

ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

3-メチル-N2-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

10

20

30

40

50

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

10

20

30

40

50

- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 10
- 1-(6-プロモ-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール; 20
- 2-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
- 1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 30
- 3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-6-ピニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール; 40
- 1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-5-イル)エタノール;
- 1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー 50

- ル-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール;
- 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 10
- 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド; 20
- 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド; 30
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;
- 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;
- 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド; 40
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル] 50

- 1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;
 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-エチルプロピル)アミド; 10
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,2-ジメチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルエチル)アミド;
 シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 シクロプロピル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルアミド; 20
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルアミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸フェニルエステル;
 2-チオフエン-2-イル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン; 30
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 3-メチル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-ブタン-1-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール 40
 から選ばれた化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 9】

- (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ 50

- 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール; 10
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;
 (1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン; 20
 2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;
 2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール; 30
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 40
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 (R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;
 (S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モ 50

- ルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;
- 1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフエン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;
- 1-(5-クロロチオフエン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 10
- 1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 20
- 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド; 30
- N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
- 1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 40
- 1-(1-アリル-6-ブromo-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド; 50

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 1-アрил-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;
 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
 1-アрил-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;
 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 5-アрил-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-アрил-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール;
 5-[1-(1-アрил-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルアミド;
 5-[1-(1-アрил-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸(1-メチルプロピル)アミド
 5-[1-(1-アрил-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸プロピルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド;

10

20

30

40

50

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 及び
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール
 から選ばれた化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 10】

10

有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び医薬上許される賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 11】

患者のグルココルチコイド受容体機能を変調する方法であって、患者に有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記方法。

【請求項 12】

治療を要する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

20

【請求項 13】

治療を要する患者のII型糖尿病、肥満、心血管疾患、高血圧、アテローム硬化症、神経疾患、副腎及び下垂体の腫瘍、並びに緑内障から選ばれた疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

【請求項 14】

治療を要する患者の、炎症プロセス、アレルギープロセス、又は増殖プロセスを特徴とする疾患の治療方法であって、患者に有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

30

【請求項 15】

疾患が(i)肺病、(ii)リウマチ病/自己免疫疾患/関節疾患、(iii)アレルギー性疾患、(iv)脈管炎疾患、(v)皮膚病、(vi)腎臓疾患、(vii)肝臓疾患、(viii)胃腸疾患、(ix)肛門病、(x)眼の疾患、(xi)耳、鼻、及び喉(ENT)の領域の疾患、(xii)神経病、(xiii)血液疾患、(xiv)腫瘍疾患、(xv)内分泌疾患、(xvi)臓器及び組織の移植並びに移植片対宿主疾患、(xvii)ショックの重度の状態、(xviii)置換療法、並びに(xix)炎症発生の痛みから選ばれる、請求項 14 記載の方法。

【請求項 16】

40

疾患がI型糖尿病、骨関節炎、ギラン-バレー症候群、経皮経腔冠血管形成後の再狭窄、アルツハイマー病、急性及び慢性の痛み、アテローム硬化症、灌流損傷、骨吸収疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞、熱損傷、トラウマに二次的な多発性臓器損傷、急性化膿性髄膜炎、壊死性全腸炎、並びに血液透析、白血球分離、及び顆粒球輸注と関連する症候群から選ばれる、請求項 14 記載の方法。

【請求項 17】

治療を要する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に(a)有効量の請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び(b)医薬上許されるグルココルチコイドを逐次又は同時に投与することを含む上記治療方法。

50

【請求項 18】

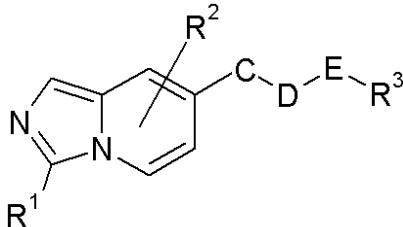
(a) 診断有効量の請求項 1 記載の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び

(b) 診断キットの使用についての指示を含む、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能の *in vitro* 診断測定のためのキット。

【請求項 19】

式 (1B)

【化 2】



10

(1B),

の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

[式中、

R¹はアリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立にC₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

20

R²は水素又はハロゲンであり、

Cは結合又は-NR⁴-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Eは結合、-CH₂-、-NR⁴CH₂-、又は-NR⁴SO₂-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Dは-CR⁵R⁶-（式中、R⁵はトリフルオロメチル基であり、かつR⁶はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

R³はC₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₆ アルキル基によりR³に連結されており、

30

R³の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

40

R³の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、

50

アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい】
【請求項20】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

Cが結合であり、

Eが結合であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシである）であり、かつ

R^3 が C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項19記載の式(1B)の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項21】

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]エタノール;

及び

2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール

から選ばれた化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項22】

10

20

30

40

50

有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び医薬上許される賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 23】

患者のグルココルチコイド受容体機能を変調する方法であって、患者に有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記方法。

【請求項 24】

治療を要する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

10

【請求項 25】

治療を要する患者の II 型糖尿病、肥満、心血管疾患、高血圧、アテローム硬化症、神経疾患、副腎及び下垂体の腫瘍、並びに緑内障から選ばれた疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

【請求項 26】

治療を要する患者の、炎症プロセス、アレルギープロセス、又は増殖プロセスを特徴とする疾患の治療方法であって、患者に有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む上記治療方法。

20

【請求項 27】

疾患が (i) 肺病、(ii) リウマチ病 / 自己免疫疾患 / 関節疾患、(iii) アレルギー性疾患、(iv) 脈管炎疾患、(v) 皮膚病、(vi) 腎臓疾患、(vii) 肝臓疾患、(viii) 胃腸疾患、(ix) 肛門病、(x) 眼の疾患、(xi) 耳、鼻、及び喉 (ENT) の領域の疾患、(xii) 神経病、(xiii) 血液疾患、(xiv) 腫瘍疾患、(xv) 内分泌疾患、(xvi) 臓器及び組織の移植並びに移植片対宿主疾患、(xvii) ショックの重度の状態、(xviii) 置換療法、並びに (xix) 炎症発生の痛みから選ばれる、請求項 26 記載の方法。

30

【請求項 28】

疾患が I 型糖尿病、骨関節炎、ギラン-バレー症候群、経皮経腔冠血管形成後の再狭窄、アルツハイマー病、急性及び慢性の痛み、アテローム硬化症、灌流損傷、骨吸収疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞、熱損傷、トラウマに二次的な多発性臓器損傷、急性化膿性髄膜炎、壊死性全腸炎、並びに血液透析、白血球分離、及び顆粒球輸注と関連する症候群から選ばれる、請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】

治療を要する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状の治療方法であって、患者に (a) 有効量の請求項 19 から 21 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び (b) 医薬上許されるグルココルチコイドを逐次又は同時に投与することを含む上記治療方法。

40

【請求項 30】

(a) 診断有効量の請求項 1 記載の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び

(b) 診断キットの使用についての指示を含む、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能の *in vitro* 診断測定のためのキット。

【請求項 31】

X、Y、及び Z の一つが窒素であり、かつ X、Y、及び Z のその他の二つが炭素である、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

50

【請求項 3 2】

R^3 がピリジル、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ピロリル、ピラゾリル、又はチアゾリルであり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

10

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 3 3】

C が $-NR^4-$ （式中、 R^4 が水素又はアルキルである）であり、

E が結合又は $-CH_2-$ であり、かつ

D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）である、請求項 2 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

20

【請求項 3 4】

C が結合であり、

E が $-NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、又は $-NR^4SO_2-$ 、（式中、 R^4 が水素である）であり、かつ

D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）である、請求項 3 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 3 5】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキル（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、かつ

30

G が $-CO_2CH_2-$ 又は $-C(O)N(R^7)-$ （式中、 R^7 が水素である）である、請求項 5 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 3 6】

X、Y、及び Z の一つが窒素であり、かつ X、Y、及び Z のその他の二つが炭素である、請求項 1 9 記載の式 (IB) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 3 7】

R^3 がピリジル、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ピロリル、ピラゾリル、又はチアゾリルであり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

40

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルにより一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要によ

50

り独立にC₁-C₅ アルキルにより一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅ アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい、請求項19記載の式(1B)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項38】

Cが-NR⁴- (式中、R⁴が水素又はアルキルである)であり、

Eが結合又は-CH₂-であり、かつ

Dが-CR⁵R⁶- (式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶が水素である)である、請求項20記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

10

【請求項39】

Cが結合であり、

Eが-NR⁴-、-NR⁴CH₂-、又は-NR⁴SO₂- (式中、R⁴が水素である)であり、かつ

Dが-CR⁵R⁶- (式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶が水素である)である、請求項20記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項40】

R¹がアリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキル(必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい)であり、かつ

20

Gが-CO₂CH₂-又は-C(O)N(R⁷)- (式中、R⁷が水素である)である、請求項20記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はグルココルチコイド模倣薬又はリガンド、このような化合物の製造方法、医薬組成物中のそれらの使用、及びグルココルチコイド受容体機能を変調し、このような治療を要する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状を治療する際のそれらの使用、並びにその他の使用に関する。

【背景技術】

30

【0002】

コルチコステロイドのクラスであるグルココルチコイドは、免疫系及び多くの臓器系に顕著な効果を有する内因性ホルモンである。それらは炎症性サイトカイン、例えば、IL-1、IL-2、IL-6、及びTNFの抑制、プロスタグランジン及びロイコトリエンを含むアラキドン酸代謝産物の抑制、Tリンパ球の減少、並びに内皮細胞における付着分子の発現の減少により種々の免疫機能及び炎症機能を抑制する(P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, 57-572頁; P.J. Barnesら, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 436-441頁)。これらの効果に加えて、グルココルチコイドは肝臓中のグルコース生成及びタンパク質の異化作用を刺激し、電解質と水のバランスに役割を果たし、カルシウム吸収を減少し、骨芽細胞機能を抑制する。

40

内因性グルココルチコイドの抗炎症活性及び免疫抑制活性はデキサメタゾン、プレドニゾン、及びプレドニソロンを含む合成グルココルチコイド誘導体の開発を刺激した(L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding及びR.J. Flowers(編集), Boston: Birkhauser, 2001, 35-54頁)。これらはリウマチ疾患、例えば、慢性関節リウマチ、若年性関節炎、及び強直性脊椎炎、乾癬及び天疱瘡を含む皮膚病、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、及び接触性皮膚炎を含むアレルギー性疾患、喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む肺の症状、並びにクローン病、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、自己免疫慢性活性肝炎、骨関節炎、腱炎、及び滑液包炎を含むその他の免疫疾患及び炎症性疾患を含む炎症性疾患、免疫疾患、及びアレルギー性疾患の治療に広い用途を有していた(J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding及びR.J. Flowers(編集), Boston: Birkhauser,

50

2001, 161-174頁)。それらはまた臓器移植の際の拒絶を防止することを助けるのに使用されていた。

不運なことに、グルココルチコイドの所望の治療効果に加えて、それらの使用は幾つかの不利な副作用と関連し、これらの或るものは重度であり、寿命に脅威であり得る。これらとして、液体と電解質のバランスの変化、浮腫、体重増加、高血圧、筋肉弱体化、真性糖尿病の発生又は悪化、及び骨多孔症が挙げられる。それ故、低下された副作用プロフィールを示すとともに強力な抗炎症効果を維持した化合物が特に慢性疾患を治療する場合に特に望ましいであろう。

【0003】

グルココルチコイドの効果はグルココルチコイド受容体により細胞レベルで媒介される (R.H. Oakley及びJ. Cidlowski, *Glucocorticoids*, N.J. Goulding及びR.J. Flowers (編集), Boston: Birkhauser, 2001, 55-80頁)。グルココルチコイド受容体はリガンドと結合された場合に遺伝子発現に影響する転写因子として機能し得る構造上関連する細胞内受容体のクラスの員である (R.M. Evans, *Science*, 1988, 240, 889-895頁)。ステロイド受容体のファミリーのその他の員として、ミネラルコルチコイド、プロゲステロン、エストロゲン、及びアンドロゲン受容体が挙げられる。グルココルチコイドについて上記された効果に加えて、この受容体ファミリーに作用するホルモンは生体ホメオスタシス、ミネラル代謝、ストレス応答、及び性的特徴の発生に顕著な影響を有する。Glucocorticoids, N.J. Goulding及びR.J. Flowers (編集), Boston: Birkhauser, 2001がその技術の状態を良く記載するために参考として本明細書にそのまま含まれる。

【0004】

有益な抗炎症効果及び望ましくない副作用を説明する分子メカニズムが提案されていた (例えば、S. Heckら, *EMBO J*, 1994, 17, 4087-4095頁; H.M. Reichardtら, *Cell*, 1998, 93, 531-541頁; F. Troncheら, *Curr. Opin. in Genetics and Dev.*, 1998, 8, 532-538頁)。代謝副作用及び心血管副作用の多くが転写活性化と称されるプロセスの結果であると考えられる。転写活性化では、核へのリガンド結合グルココルチコイド受容体の転移に続いて、副作用関連遺伝子のプロモーター領域中のグルココルチコイド応答要素 (GRE)、例えば、増大されたグルコース生成の場合のホスホエノールピルベートカルボキシキナーゼ (PEPCK) への結合がある。その結果は、最終的に、観察される副作用をもたらすと考えられるこれらの遺伝子の増大された転写速度である。抗炎症効果は転写抑制と称されるプロセスのためであると考えられる。一般に、転写抑制はNF- κ B及びAP-1媒介経路の抑制から生じるDNA結合とは独立のプロセスであり、多くの炎症性媒介物質及び免疫媒介物質のダウンレギュレーションをもたらす。更に、幾つかの観察される副作用はその他のステロイド受容体、特にミネラルコルチコイド受容体及びプロゲステロン受容体との現在利用できるグルココルチコイドの交差反応性のためであるかもしれないと考えられる。

こうして、高度に選択的であり、結合後に、転写活性化経路及び転写抑制経路を解離することができ、低減された副作用プロフィールを有する治療薬を与えるグルココルチコイド受容体のリガンドを発見することが可能であるかもしれない。転写活性化及び転写抑制に対する効果を測定するためのアッセイ系が記載されていた (例えば、C.M. Bamberger及びH.M. Schulte, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30 (suppl. 3), 6-9頁)。グルココルチコイド受容体に関する選択性はこの受容体に関する結合アフィニティーを上記されたものを含むその他のステロイドファミリー受容体のそれと比較することにより測定し得る。

グルココルチコイドはまたグルコネオゲネシスと称されるプロセスによる肝臓中のグルコースの生成を刺激し、このプロセスは転写活性化イベントにより媒介されると考えられる。増大されたグルコース生成はII型糖尿病を悪化することがあり、それ故、グルココルチコイド媒介グルコース生成を選択的に抑制した化合物はこの指示における治療実用性を有するかもしれない (J.E. Freidmanら, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 31475-31481頁)。

【0005】

グルココルチコイド受容体の新規リガンドが科学文献及び特許文献に記載されていた。

例えば、PCT国際公開番号WO 04/093805は慢性関節リウマチ及びクローン病を含む、多くの炎症性疾患を治療するのに潜在的に有益な選択的スピロ環式グルココルチコイド受容体モジュレーターを開示している。PCT国際公開番号WO 04/026248は慢性関節リウマチ及びクローン病を含む、多くの炎症性疾患の治療に潜在的に有益な選択的グルココルチコイド受容体モジュレーターとしてオクタヒドロ-2H-ナフト[1,2-f]インドール-4-カルボキサミド誘導体を開示している。PCT国際公開番号WO 04/075840は副作用、効力、及び毒性に関してグルココルチコイドリガンドに対して利点を有する抗炎症薬としての潜在的な使用を有する選択的非ステロイドグルココルチコイド受容体モジュレーターを開示している。PCT国際公開番号WO 03/086294は慢性関節リウマチ及びクローン病を含む、多くの炎症性疾患の治療に潜在的に有益な選択的グルココルチコイド受容体モジュレーターとして1H-ベンゾ[f]インダゾール-5-イル誘導体を開示している。PCT国際公開番号WO 03/061651及び相当する米国特許出願公開第2005/0054700号は代謝性疾患及び炎症性疾患を治療するのに潜在的に有益な、グルココルチコイド受容体の非ステロイドリガンドを開示している。PCT国際公開番号WO 99/33786は炎症性疾患を治療するのに潜在的な用途を有するトリフェニルプロパンアミド化合物を開示している。PCT国際公開番号WO 00/66522は代謝疾患及び炎症性疾患を治療するのに潜在的に有益なグルココルチコイド受容体の選択的モジュレーターとしての非ステロイド化合物を記載している。PCT国際公開番号WO 99/41256は免疫疾患、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を治療するのに潜在的に有益なグルココルチコイド受容体の四環式モジュレーターを記載している。米国特許第5,688,810号はグルココルチコイド受容体及びその他のステロイド受容体のモジュレーターとしての種々の非ステロイド化合物を記載している。PCT国際公開番号WO 99/63976は糖尿病の治療に潜在的に有益な非ステロイド、肝臓選択的グルココルチコイドアンタゴニストを記載している。PCT国際公開番号WO 00/32584は抗炎症効果と代謝効果の間の解離を含む抗炎症活性を有する非ステロイド化合物を開示している。PCT国際公開番号WO 98/54159は混合ゲスタゲン及びアンドロゲン活性を有する非ステロイドの環状置換アシルアニリドを記載している。米国特許第4,880,839号は黄体ホルモン活性を有するアシルアニリドを記載し、またEP253503は抗アンドロゲン特性を有するアシルアニリドを開示している。PCT国際公開番号WO 97/27852はファネシルタンパク質トランスフェラーゼのインヒビターであるアミドを記載している。

10

20

30

40

50

【0006】

2,2,2-トリフルオロ-1,1-ビス-[1-(1-プロピルブチル)-1H-インドール-5-イル]エタノールは金属ハロゲン交換条件下の5-プロモ-1-(1-プロピルブチル)-1H-インドールとトリフルオロアセチル酸無水物の縮合の副生物として報告されていた(H. Takamiら, Heterocycles, 1999, 51, 1119-1124頁)。4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-[1-(1-プロピルブチル)-1H-インドール-5-イル]酪酸エチルエステルはプロモ酢酸エチルエステルと2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-プロピルブチル)-1H-インドール-5-イル]エタノールの間のレフォルマトスキ反応の生成物として開示されていた(H. Takamiら, Med. Chem. Res. EN, 1999, 9(4), 239-248頁)。

結合アッセイでグルココルチコイド受容体と相互作用することが知られている化合物はアゴニスト又はアンタゴニストであり得る。その化合物のアゴニスト特性は上記転写活性化アッセイ又は転写抑制アッセイで評価し得る。炎症性疾患及び免疫疾患で利用できるグルココルチコイド薬物により示される効力及びそれらの不利な副作用を考えると、ステロイド受容体ファミリーのその他の員に対する選択性並びに転写活性化活性及び転写抑制活性の解離を有する新規グルココルチコイド受容体アゴニストについての要望が存する。又、その化合物はアンタゴニスト活性を有することがわかるかもしれない。上記のように、グルココルチコイドは肝臓中のグルコース生成を刺激する。過剰のグルココルチコイドにより誘導された増大されたグルコース生成は既存の糖尿病を悪化し、又は潜在性糖尿病を誘発し得る。こうして、アンタゴニストであることが知られているグルココルチコイド受容体のリガンドが、とりわけ、糖尿病を治療又は予防するのに有益であるかもしれない。

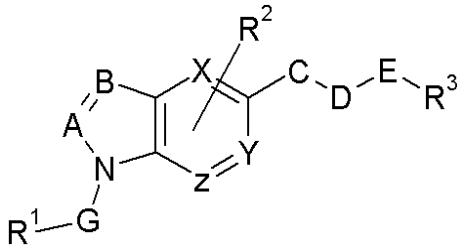
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明は式(IA)の化合物又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩に関する。

【化1】



(IA),

10

【0008】

式中、

R¹は水素、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立にC₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキシ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

Gは結合又は-C(O)-、-C(O)CH₂-、-CO₂-、-CO₂CH₂-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、もしくは-C(O)N(R⁷)-（式中、R⁷は水素又はメチルである）であり、

20

R²は水素又はハロゲンであり、

X、Y、及びZは夫々独立にC又はNであり、

A及びBは夫々独立にC又はNであり、夫々が必要により独立にメチル、水素、ヒドロキシル、又はシアノ基で置換されていてもよく、

Cは結合又は-NR⁴-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Eは結合-CH₂-、又は-NR⁴CH₂-、もしくは-NR⁴SO₂-（式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である）であり、

Dは-CR⁵R⁶-（式中、R⁵はトリフルオロメチル基であり、かつR⁶はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

30

【0009】

R³はC₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₆ アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基は独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

40

R³の夫々の置換基は必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキル

50

アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、 C_1-C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の別の局面は

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1-C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

Gが結合であり、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、

A及びBが夫々独立にCH又はNであり、

Cが $-NR^4-$ （式中、 R^4 が水素又はアルキルである）であり、

Eが結合又は $-CH_2-$ であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）であり、かつ

R^3 が C_1-C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、 C_1-C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルカノイルオキシ、 C_1-C_5 アルカノイル、 C_1-C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1-C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、 C_1-C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、式(IA)の化合物、又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

【0011】

本発明の別の局面は

R^1 がアリール又はヘテロアリール（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキ

ソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

G が結合であり、

R² が水素であり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、

A 及び B が夫々独立に CH 又は N であり、

C が結合であり、

E が -NR⁴-、-NR⁴CH₂-、又は -NR⁴SO₂- (式中、R⁴ が水素である) であり、

D が -CR⁵R⁶- (式中、R⁵ がトリフルオロメチル基であり、かつ R⁶ が水素である) であり、
かつ

R³ が C₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、
複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、
かつ夫々の置換基が結合又は C₁-C₃ アルキル基により R³ に連結されており、

10

【 0 0 1 2 】

R³ の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅
アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-
C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、
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、アミノカルボニルオキシ、C₁-
C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅
アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニル
アミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノ
スルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロ
キシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル
、アミノ (その窒素原子は必要により独立に C₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されてい
てもよい)、又は C₁-C₅ アルキルチオ (その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスル
ホニに酸化されていてもよい) であり、

20

R³ の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-
C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルア
ミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホ
ニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルア
ミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハロ
ゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、
アミノ (その窒素原子は必要により独立に C₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されてい
てもよい)、又は C₁-C₅ アルキルチオ (その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスル
ホニに酸化されていてもよい) から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、式
(IA) の化合物、又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

30

【 0 0 1 3 】

本発明の別の局面は

R¹ がアリール又はヘテロアリール (必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキ
ソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

G が結合であり、

R² が水素であり、

A 及び B が夫々独立に CH 又は N であり、

C が結合であり、

D が -CR⁵R⁶- (式中、R⁵ がトリフルオロメチル基であり、かつ R⁶ がヒドロキシ基である
) であり、

E が結合であり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、かつ

R³ がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザイン
ドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ピロリル
、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ、1,3-ベンゾジオキソ

40

50

ール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に1~3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₃アルキル基によりR³に連結されており、

【0014】

R³の夫々の置換基が独立に複素環、C₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルケニル、カルボキシル、アシル、C₁-C₅アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

R³の夫々の置換基が必要により独立にC₁-C₅アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい、式(IA)の化合物、又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

【0015】

本発明の別の局面は

R¹がアリール、ヘテロアリール、C₃-C₇アルキル、又はC₃-C₇シクロアルキル(必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

Gが-CO₂CH₂-又は-C(O)N(R⁷)(式中、R⁷が水素である)であり、

R²が水素であり、

A及びBが夫々独立にCH又はNであり、

Cが結合であり、

Dが-CR⁵R⁶-(式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶がヒドロキシ基である)であり、

Eが結合であり、

X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、かつ

R³がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に1~3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₃アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基が独立に複素環、C₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルケニル、カルボキシル、アシル、C₁-C₅アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

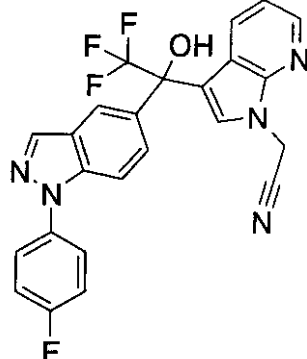
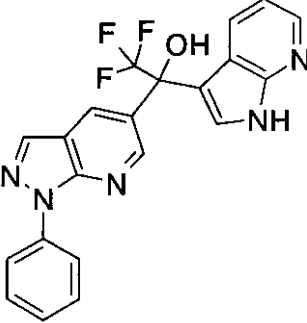
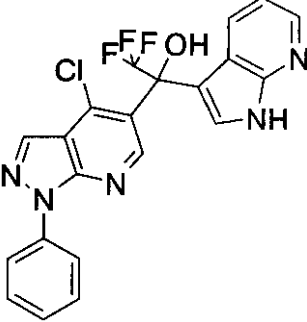
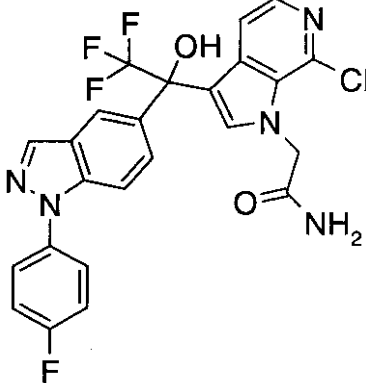
R³の夫々の置換基が必要により独立にC₁-C₅アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい、式(IA)の化合物、又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

本発明の式(IA)の代表的な化合物が表IAとして追加され、表中、欄Aは通常の命名法に

よる化合物名であり、かつ欄 B は相当する化学構造である。

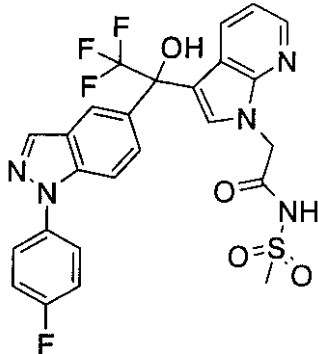
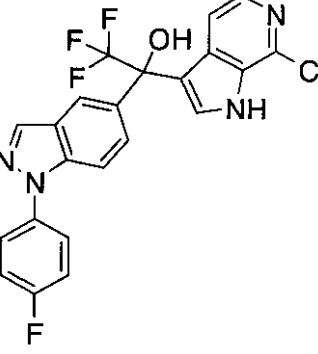
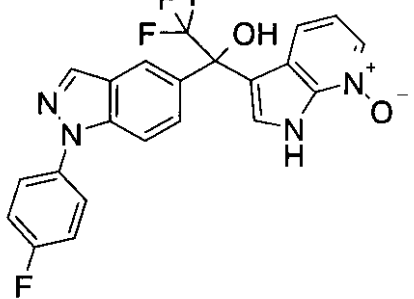
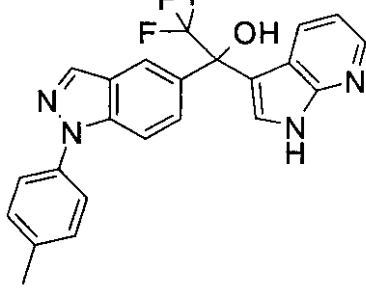
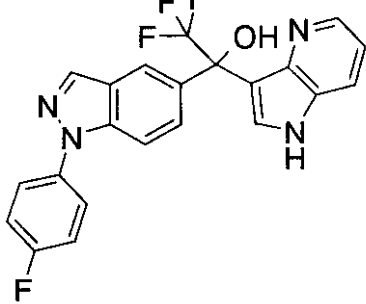
【 0 0 1 6 】

【 化 2 】

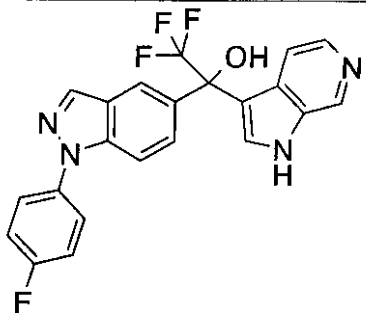
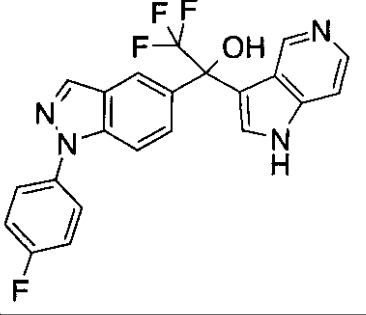
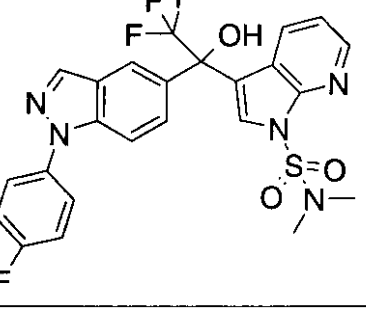
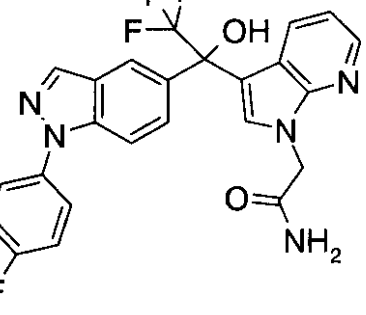
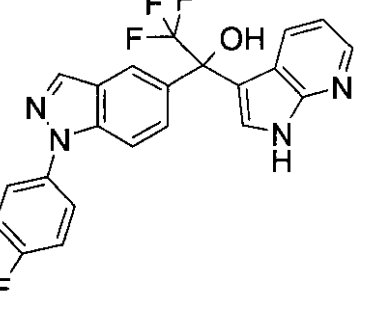
IA		
A	B	
<p>(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		20
<p>1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-5-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		30
<p>2-(7-クロロ-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド</p>		40

【 0 0 1 7 】

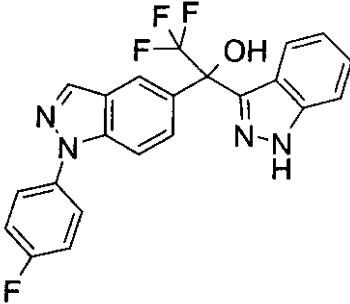
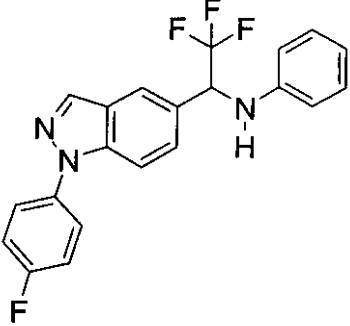
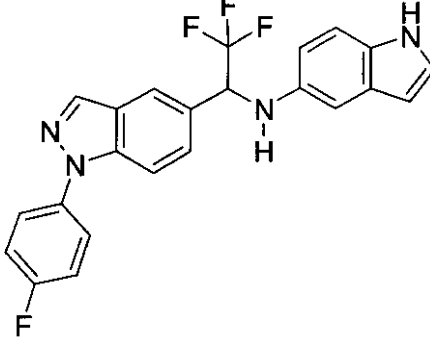
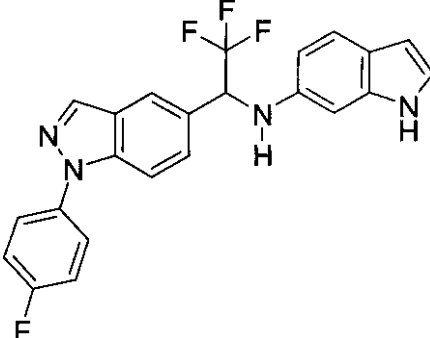
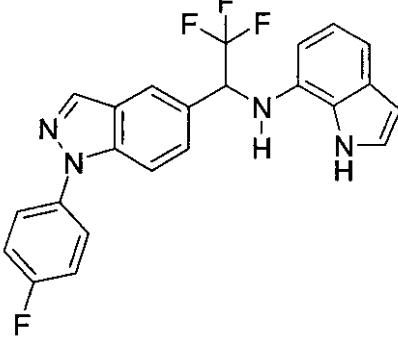
【化3】

<p>N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド</p>		10
<p>1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		40
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		40

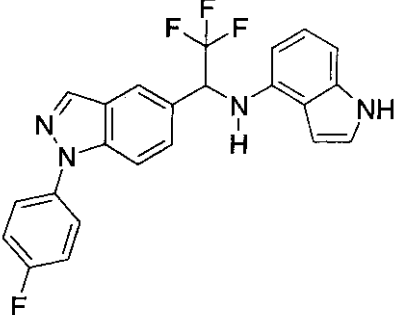
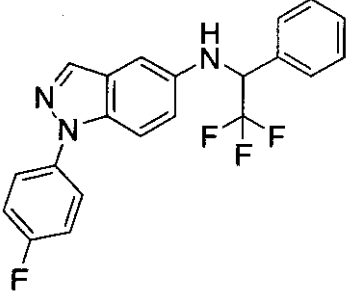
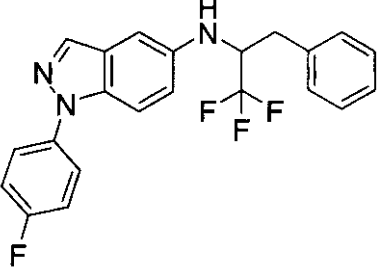
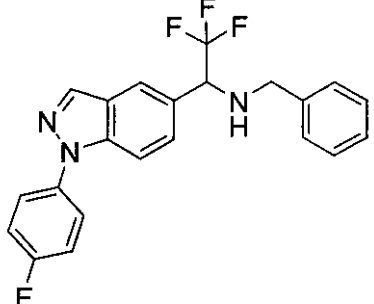
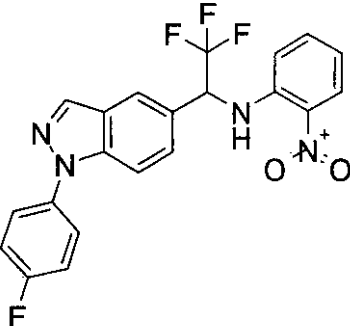
【化4】

<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		20
<p>3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド</p>		30
<p>2-(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド</p>		40
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		40

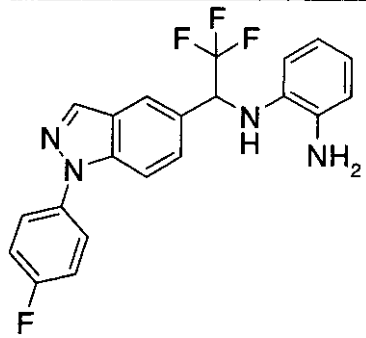
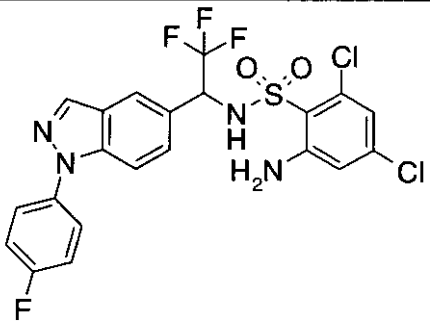
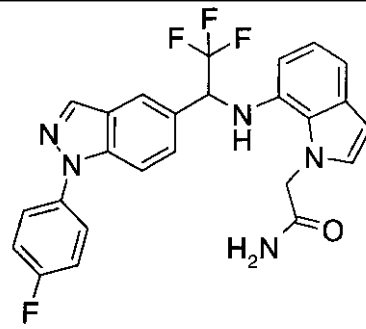
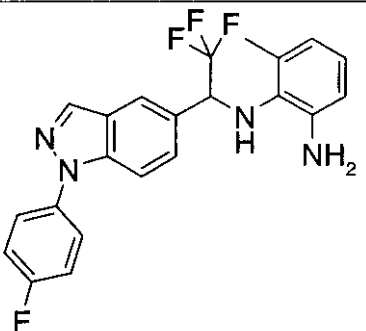
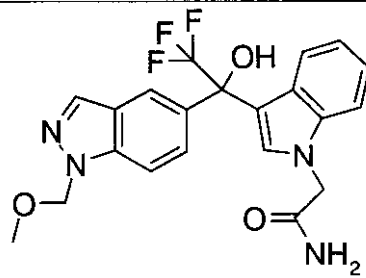
【化5】

<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール</p>		10
<p>フェニル-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		20
<p>(1H-インドール-5-イル)-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		20
<p>(1H-インドール-6-イル)-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		30
<p>(1H-インドール-7-イル)-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		40

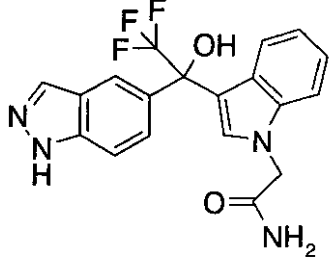
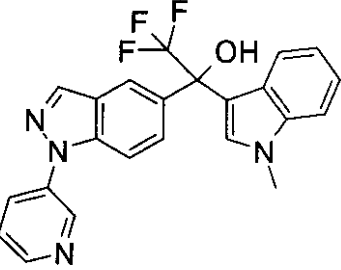
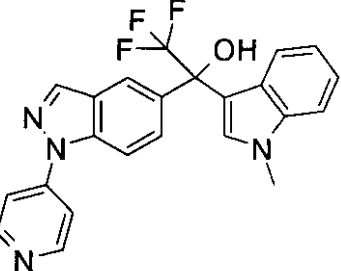
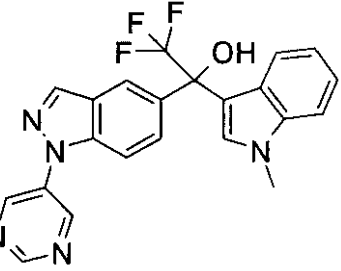
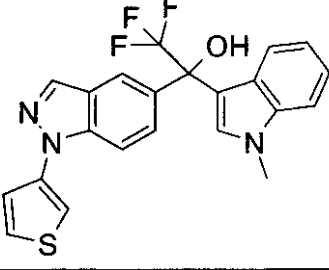
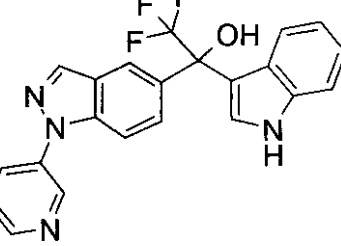
【化6】

<p>(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		10
<p>[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-{(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)アミン</p>		20
<p>(1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]アミン</p>		20
<p>ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		30
<p>(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン</p>		40

【化7】

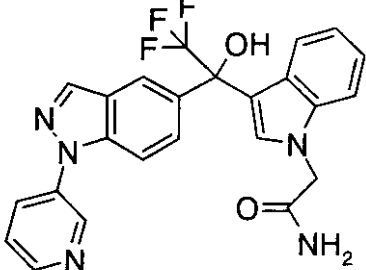
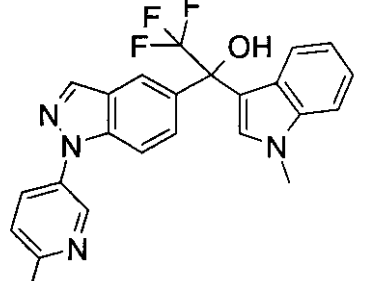
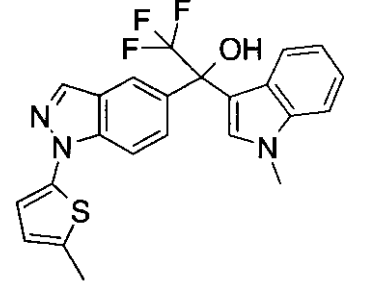
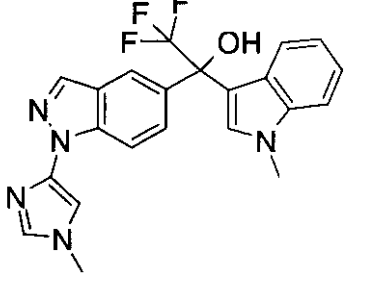
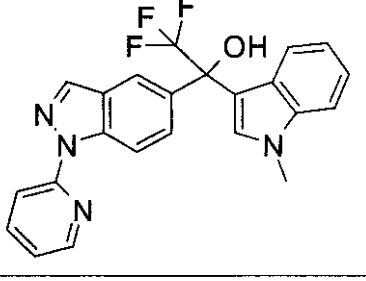
<p>N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン</p>		10
<p>2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド</p>		20
<p>2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド</p>		20
<p>3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン</p>		30
<p>2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メトキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド</p>		40

【化 8】

<p>2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド</p>		10
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		40

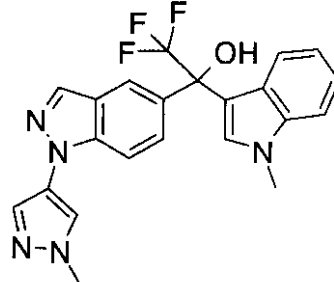
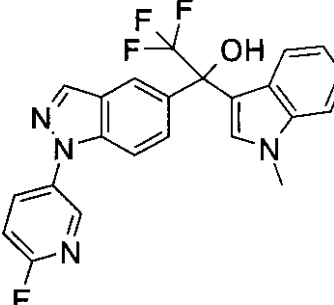
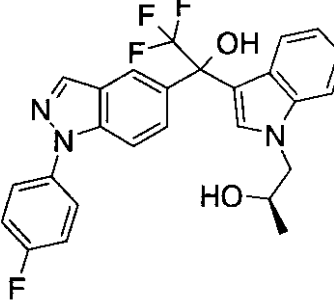
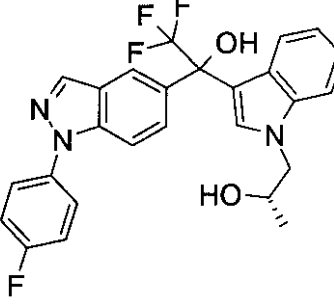
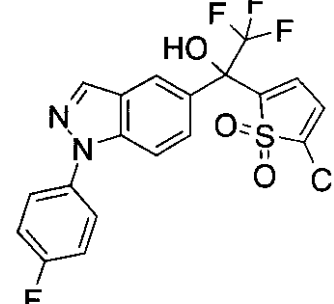
【 0 0 2 3 】

【化9】

<p>2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド</p>		10
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール</p>		40
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール</p>		

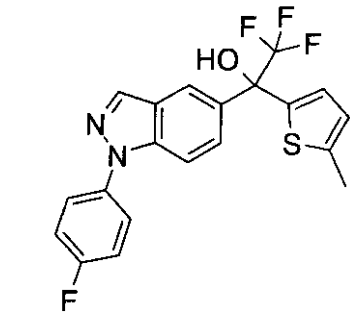
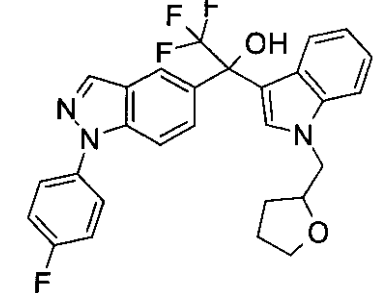
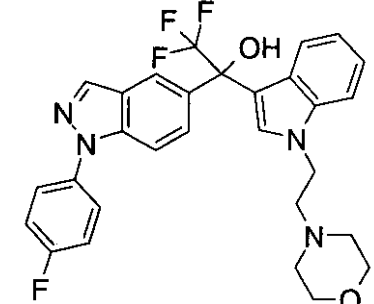
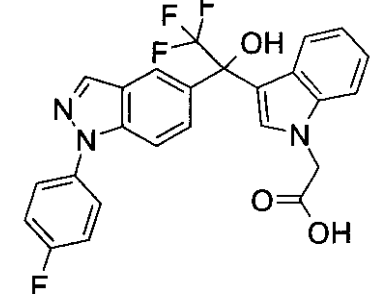
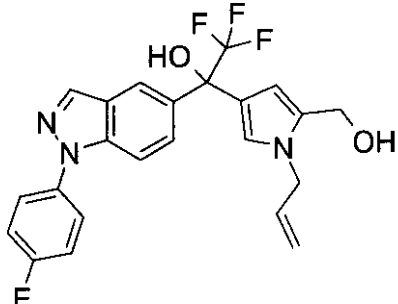
【0024】

【化 1 0】

<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール</p>		20
<p>(R)-1-(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール</p>		30
<p>(S)-1-(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール</p>		40
<p>1-(5-クロロ-1, 1-ジオキソ-1H-1λ⁶-チオフェン-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		

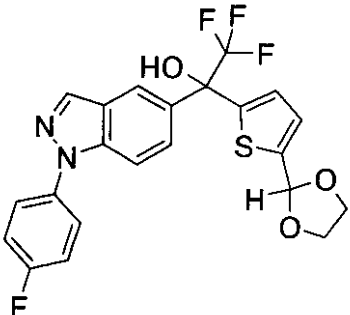
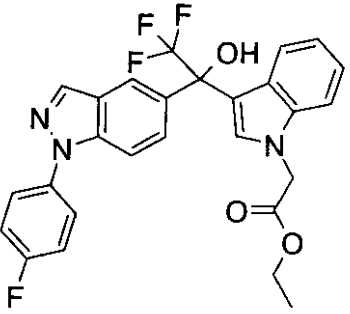
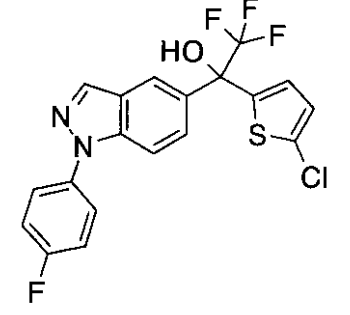
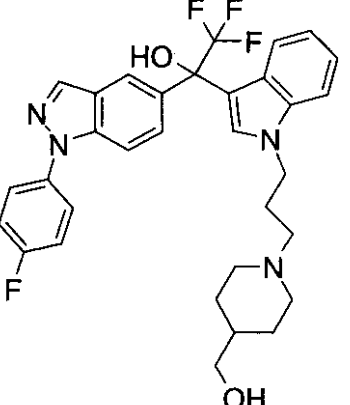
【 0 0 2 5】

【化 1 1】

<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチルチオフェン-2-イル)エタノール</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		20
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		30
<p>(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸</p>		40
<p>1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		40

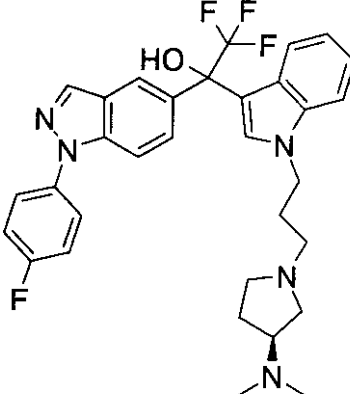
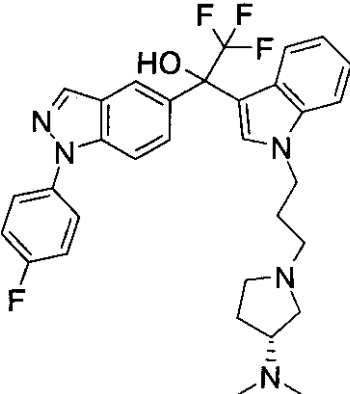
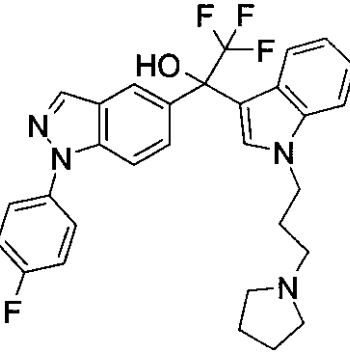
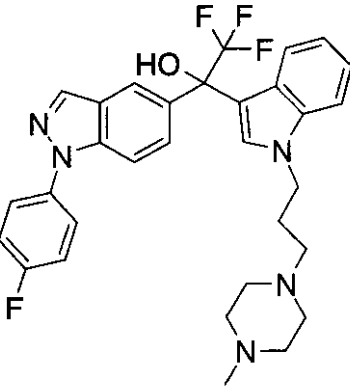
【 0 0 2 6 】

【化 1 2】

<p>1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸 エチルエステル</p>		20
<p>1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール</p>		30

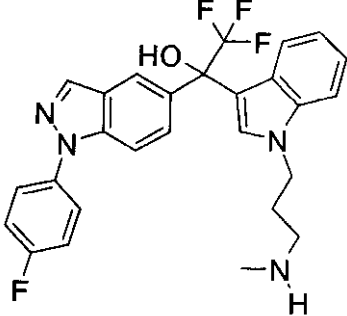
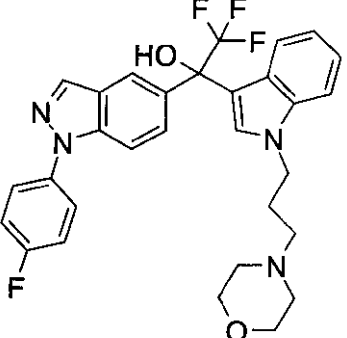
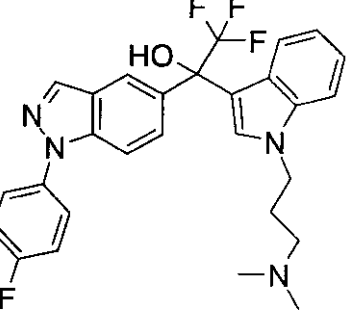
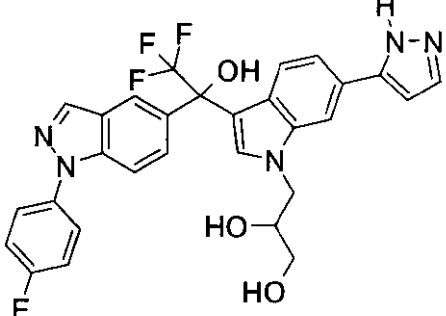
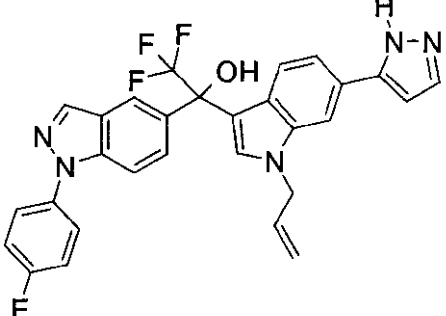
【 0 0 2 7 】

【化 1 3】

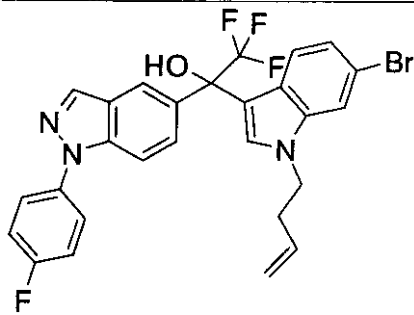
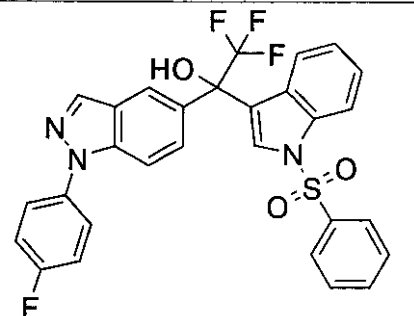
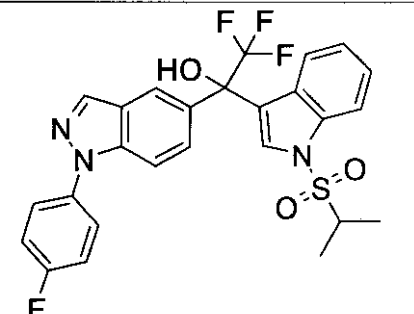
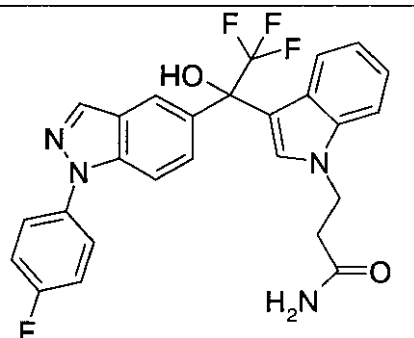
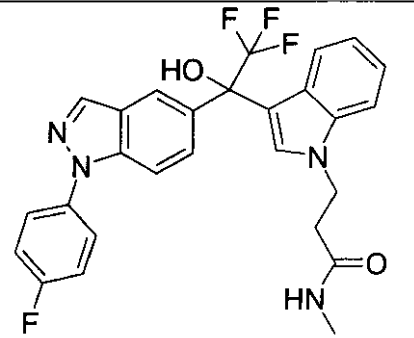
<p>1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール</p>		40

【 0 0 2 8】

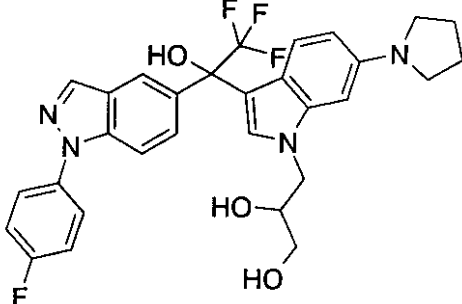
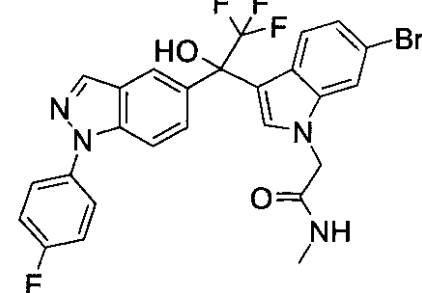
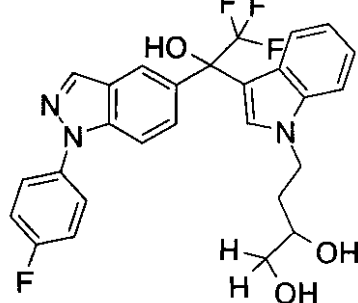
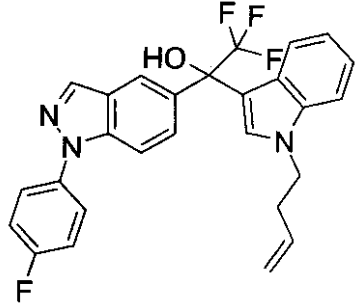
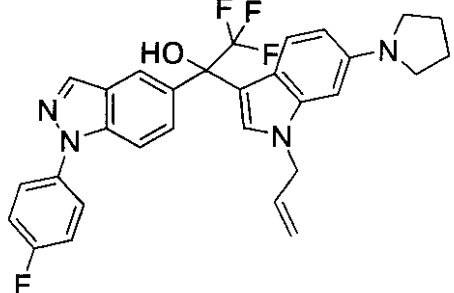
【化 1 4】

<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		20
<p>1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		30
<p>3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール</p>		30
<p>1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		40

【化15】

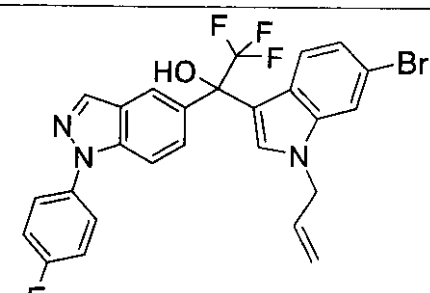
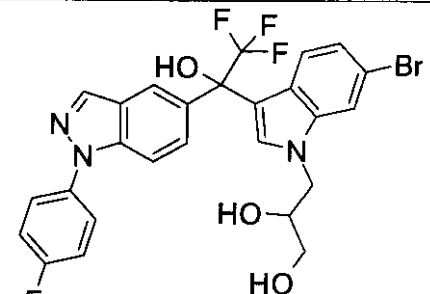
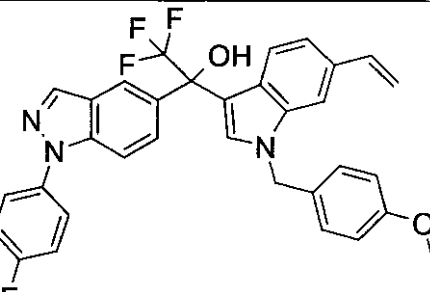
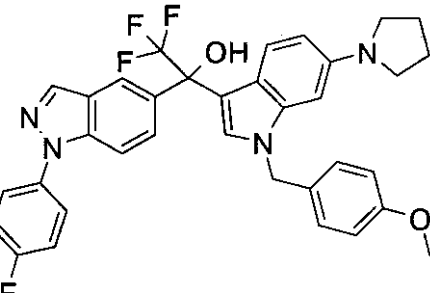
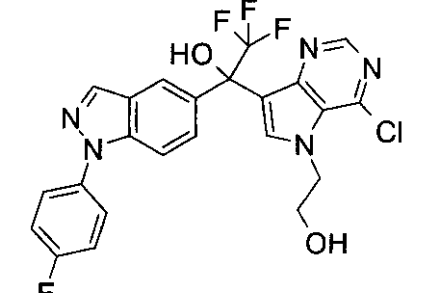
<p>1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		30
<p>3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド</p>		40
<p>N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド</p>		

【化16】

<p>3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール</p>		10
<p>2-(6-ブロモ-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド</p>		20
<p>4-(3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1, 2-ジオール</p>		30
<p>1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		40
<p>1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		

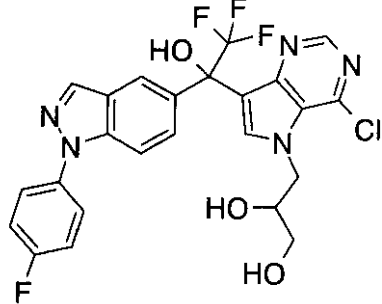
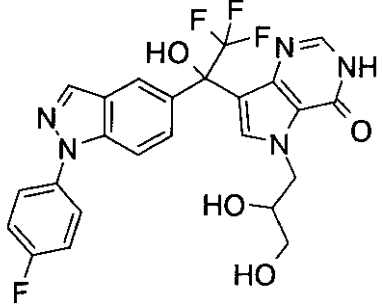
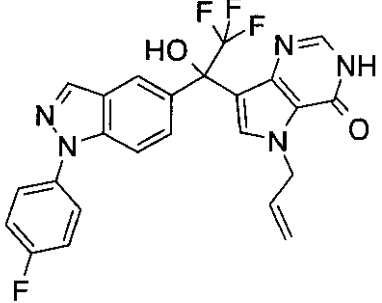
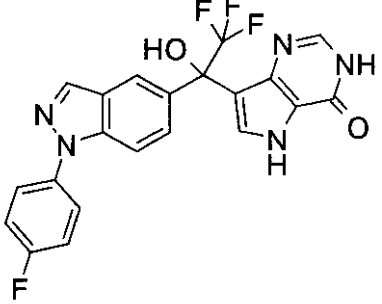
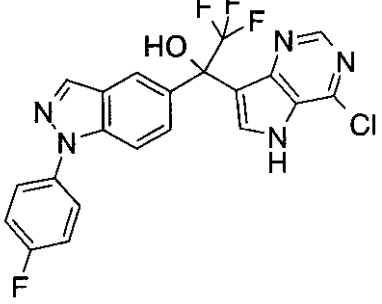
【0031】

【化 17】

<p>1-(1-アリル-6-ブromo-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル]エタノール</p>		40
<p>1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		

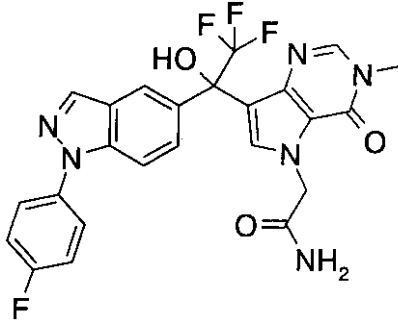
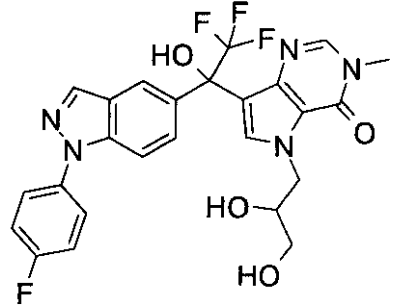
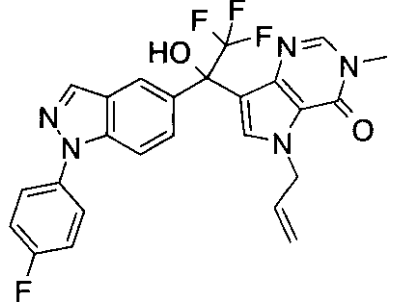
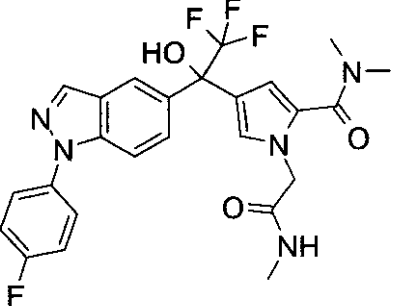
【0032】

【化 1 8】

<p>3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール</p>		10
<p>5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン</p>		20
<p>5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン</p>		30
<p>7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン</p>		40
<p>1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		40

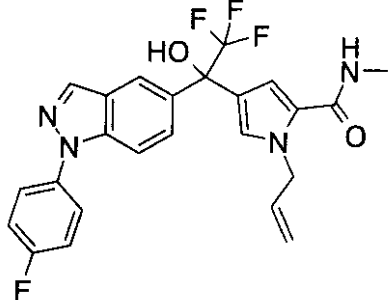
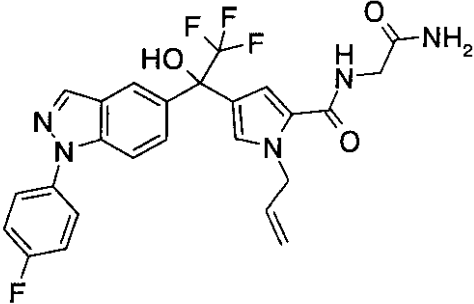
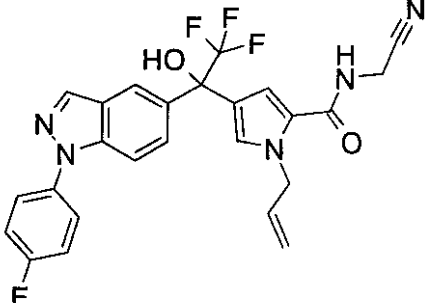
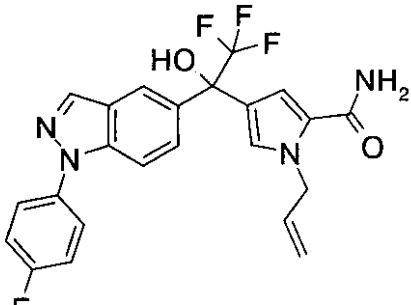
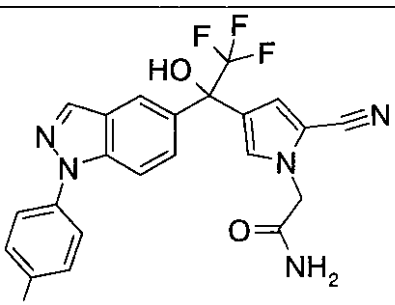
【 0 0 3 3 】

【化 19】

<p>2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド</p>		10
<p>5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン</p>		20
<p>5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン</p>		30
<p>1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 ジメチルアミド</p>		40

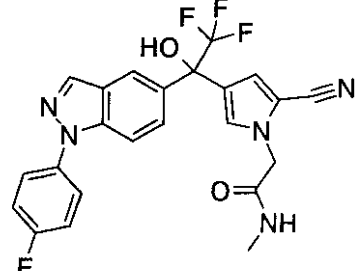
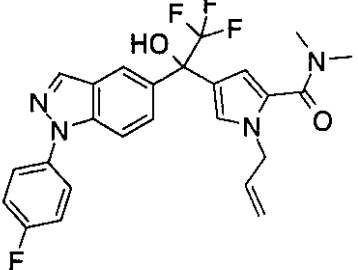
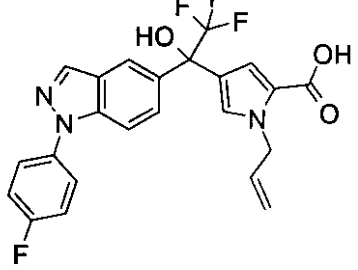
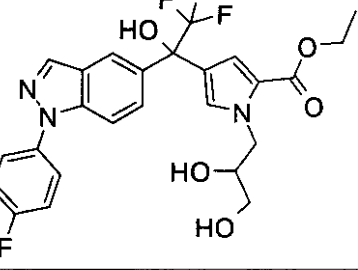
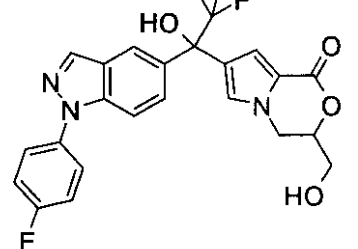
【0034】

【化 2 0】

<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 メチルアミド</p>		10
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 カルバモイルメチルアミド</p>		20
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 シアノメチルアミド</p>		30
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 アミド</p>		40
<p>2-(2-シアノ-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド</p>		

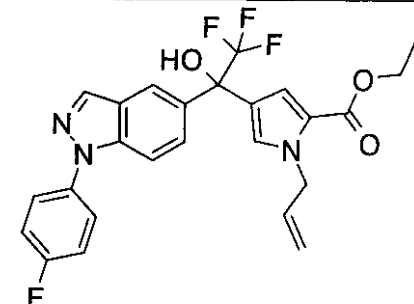
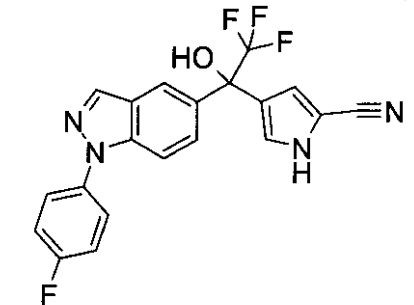
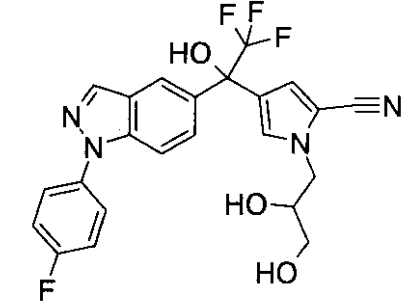
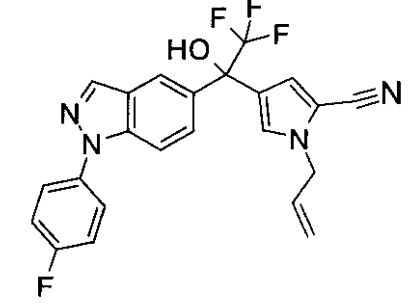
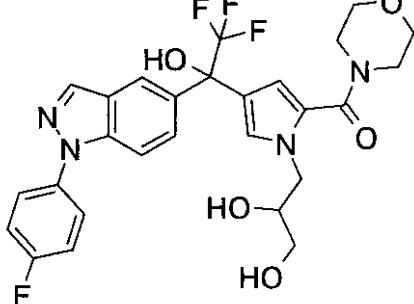
【 0 0 3 5】

【化 2 1】

<p>2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド</p>		10
<p>1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 ジメチルアミド</p>		20
<p>1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸</p>		30
<p>1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 エチルエステル</p>		40
<p>3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン</p>		

【 0 0 3 6 】

【化 2 2】

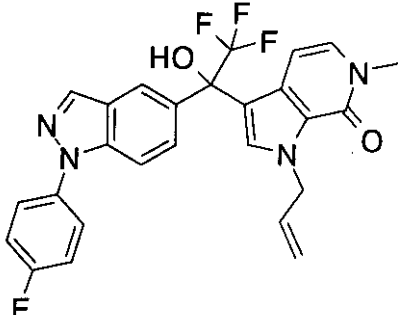
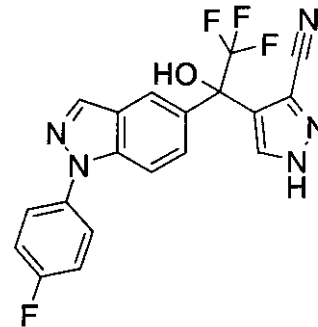
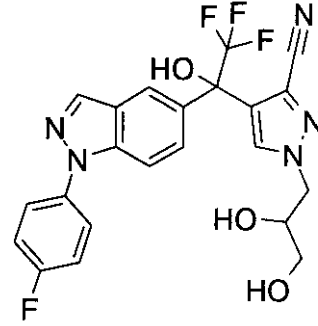
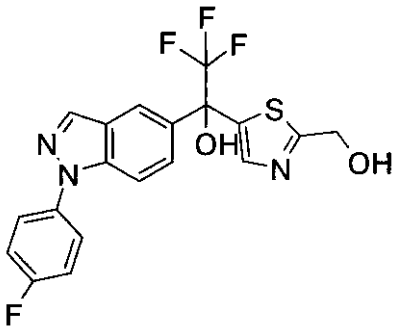
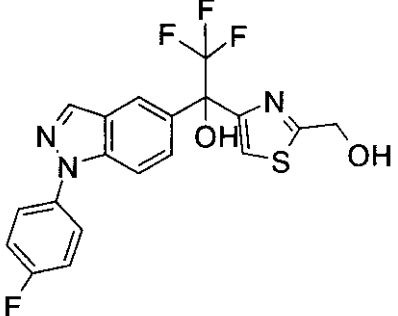
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 エチル エステル</p>		10
<p>4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル</p>		20
<p>1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル</p>		30
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル</p>		40
<p>(1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン</p>		

【 0 0 3 7】

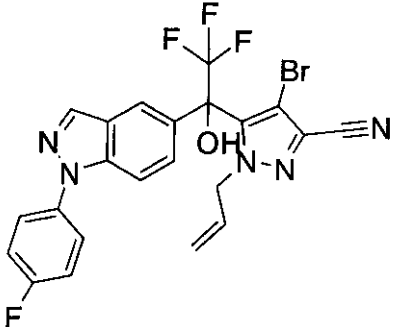
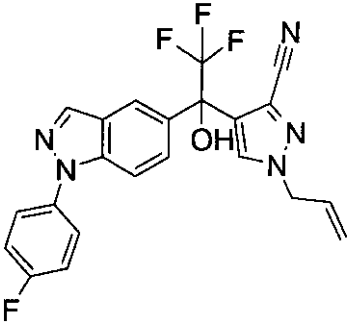
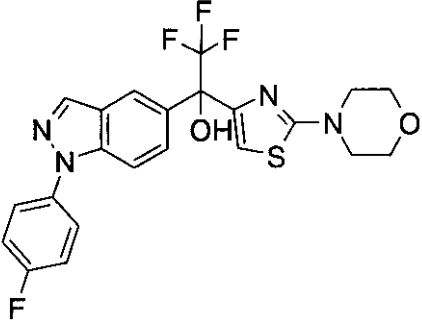
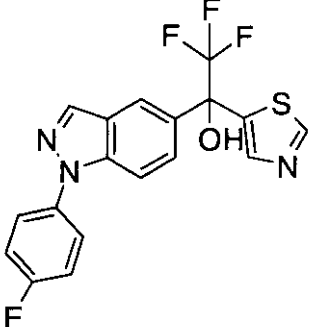
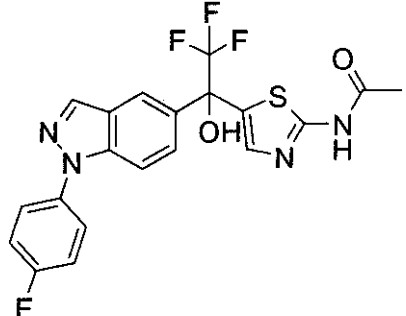
【化 2 3】

<p>(1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イルメタノン</p>		10
<p>2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド</p>		20
<p>3-(7-メトキシ-3-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1, 2-ジオール</p>		30
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)エタノール</p>		40
<p>4-ブromo-1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル</p>		50

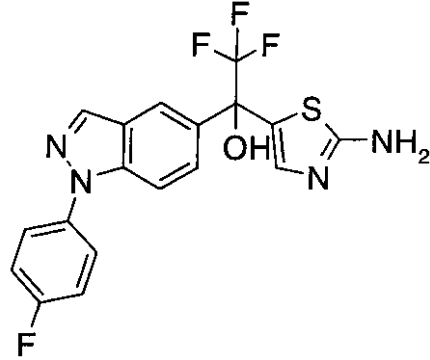
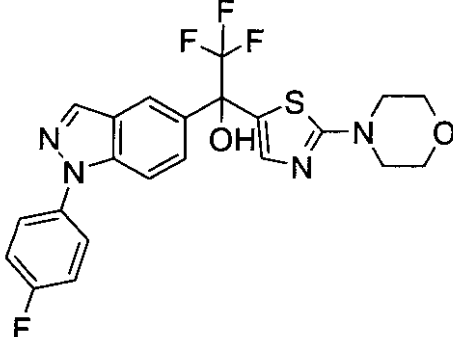
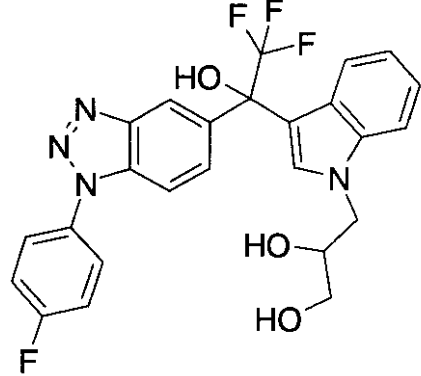
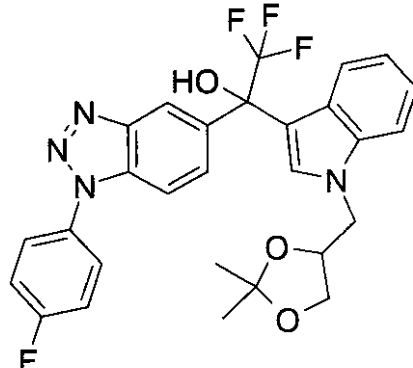
【化 2 4】

<p>1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン</p>		10
<p>4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル</p>		20
<p>1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-イル)エタノール</p>		40

【化 2 5】

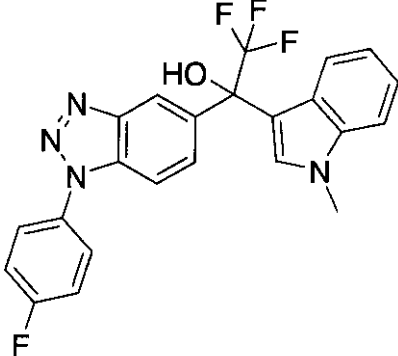
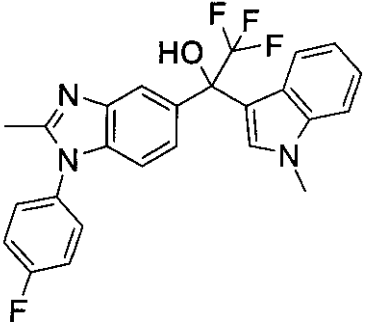
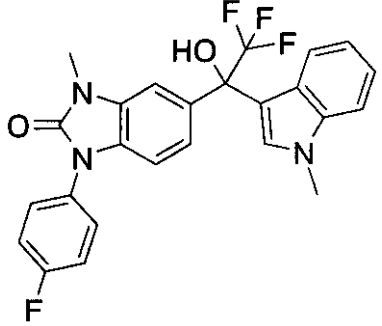
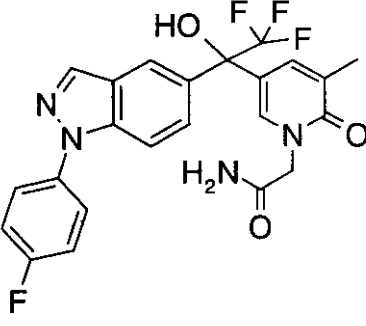
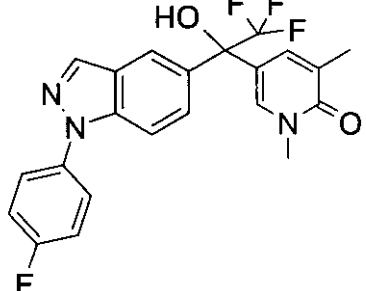
<p>1-アリル-4-ブromo-5-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル</p>		10
<p>1-アリル-4-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル</p>		20
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール</p>		20
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール</p>		30
<p>N-(5-{2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}チアゾール-2-イル)アセトアミド</p>		40

【化 2 6】

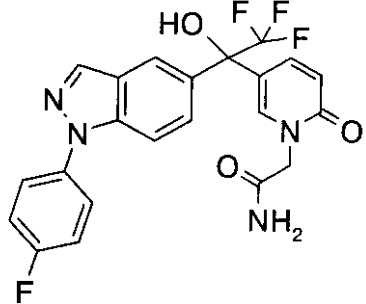
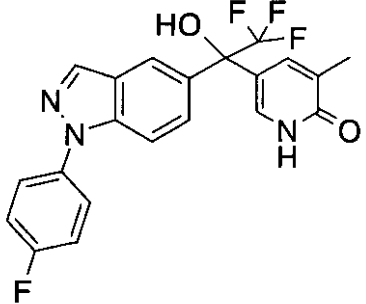
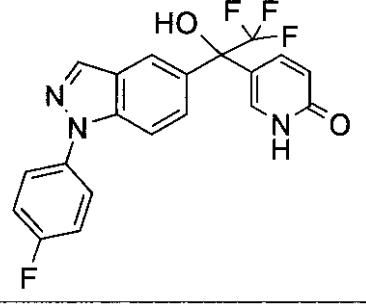
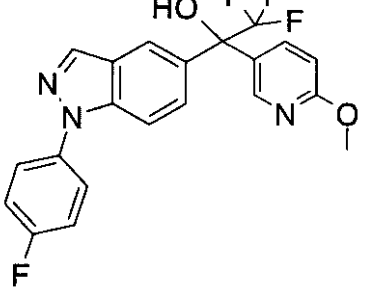
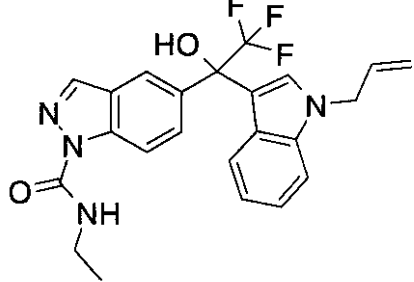
<p>1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>		10
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イルチアゾール-5-イル)エタノール</p>		20
<p>3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール</p>		30
<p>1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール</p>		40

【 0 0 4 1】

【化 2 7】

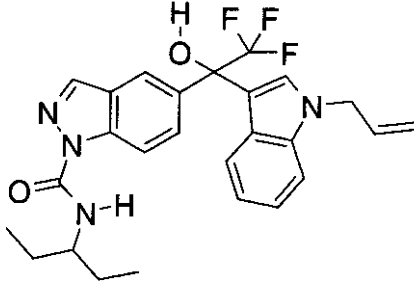
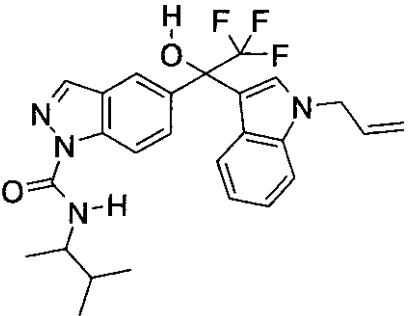
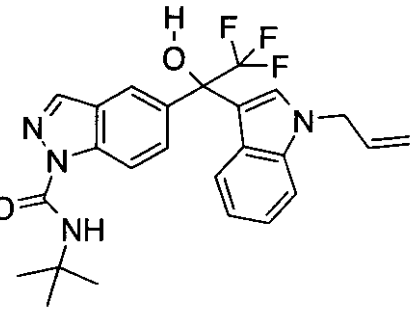
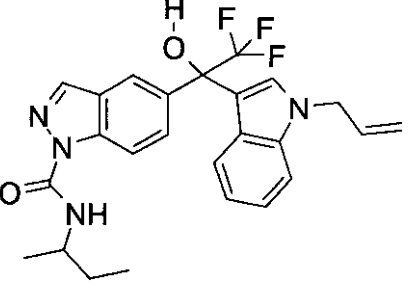
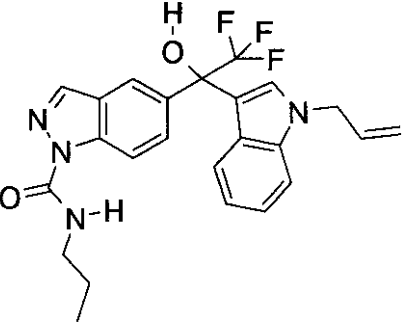
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フル オロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾ ール-5-イル]-1-(1-メチル-1H- インドール-3-イル)エタノール</p>		10
<p>2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1-(4-フル オロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾ イミダゾール-5-イル]-1-(1- メチル-1H-インドール-3-イル) エタノール</p>		20
<p>1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル- 5-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ- 1-(1-メチル-1H-インドール-3- イル)エチル]-1, 3-ジヒドロベンゾ イミダゾール-2-オン</p>		30
<p>(3-メチル-2-オキソ-5-{2, 2, 2- トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフ ェニル)-1H-インダゾール-5-イル]- 1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン- 1-イル)アセトアミド</p>		30
<p>1, 3-ジメチル-5-{2, 2, 2-トリフルオ ロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H- インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキ シエチル}-1H-ピリジン-2-オン</p>		40

【化 2 8】

<p>(2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド</p>		10
<p>3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン</p>		20
<p>5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール</p>		40
<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 エチルアミド</p>		

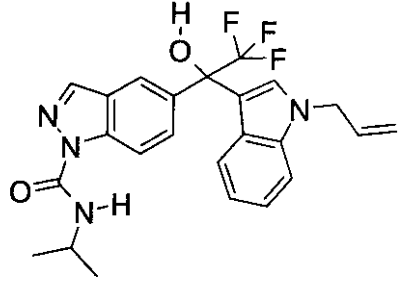
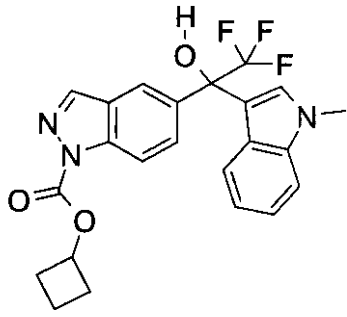
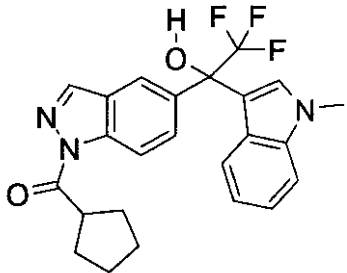
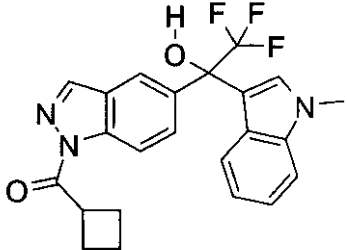
【 0 0 4 3】

【化 2 9】

<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-エチルプロピル)アミド</p>		10
<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,2-ジメチルプロピル)アミド</p>		20
<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,1-ジメチルエチル)アミド</p>		30
<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルプロピル)アミド</p>		40
<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 プロピルアミド</p>		

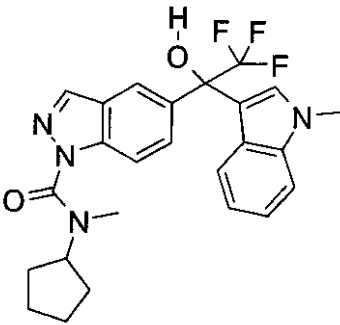
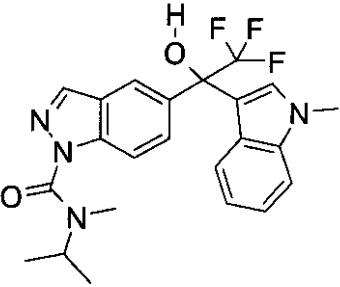
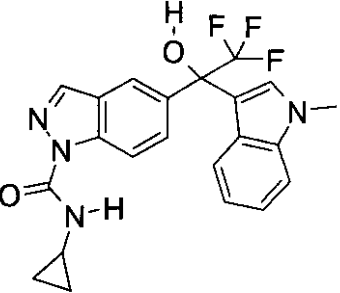
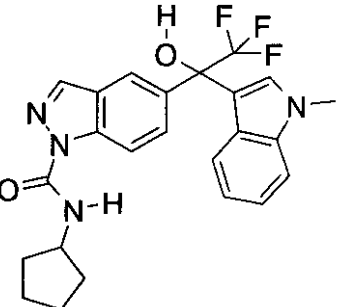
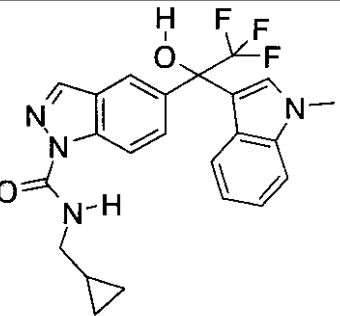
【 0 0 4 4 】

【化 3 0】

<p>5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルエチル) アミド</p>		10
<p>5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロブチル エステル</p>		20
<p>シクロペンチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン</p>		30
<p>シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン</p>		40

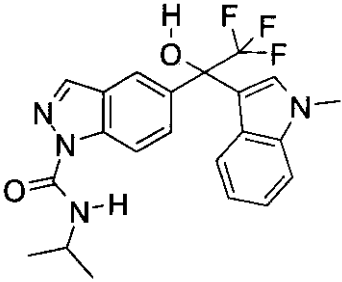
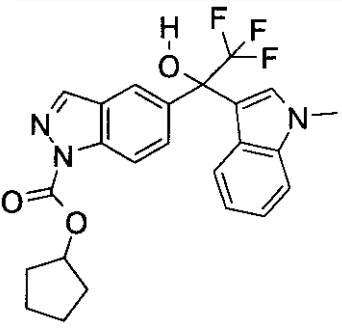
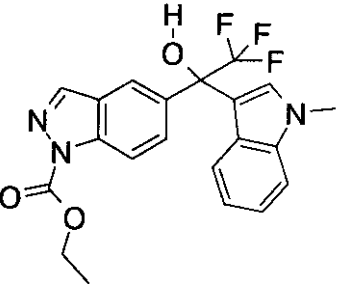
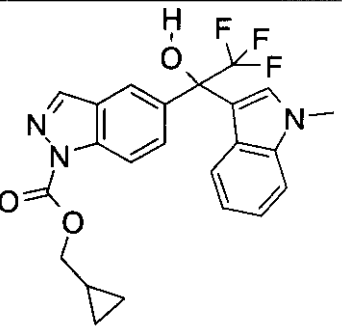
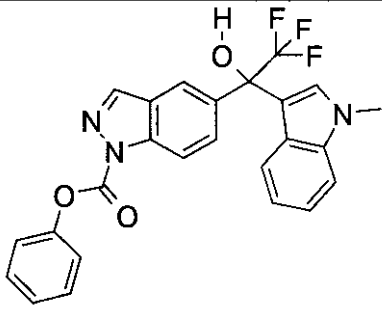
【 0 0 4 5】

【化 3 1】

<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロペンチルメチルアミド</p>		10
<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 イソプロピルメチルアミド</p>		20
<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロプロピルアミド</p>		30
<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロペンチルアミド</p>		40
<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド</p>		

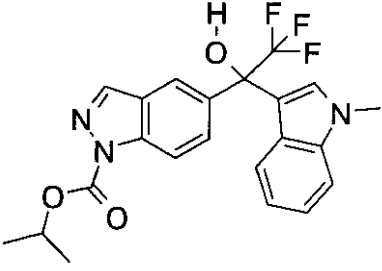
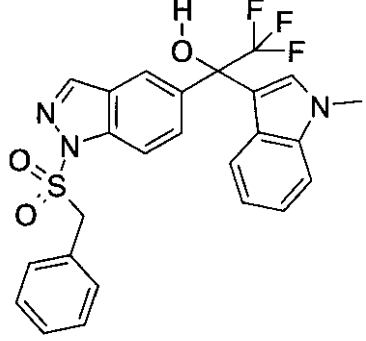
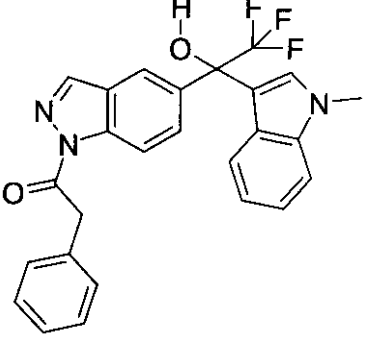
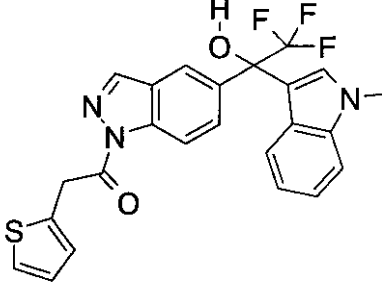
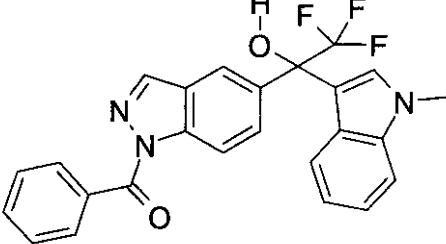
【 0 0 4 6 】

【化 3 2】

<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 イソプロピルアミド</p>		10
<p>5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロペンチルエステル</p>		20
<p>5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 エチル エステル</p>		30
<p>5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 シクロプロピルメチルエステル</p>		40
<p>5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸 フェニル エステル</p>		

【 0 0 4 7 】

【化 3 3】

<p>5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 イソプロピル エステル</p>		10
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-フェニルメタンスルホニル-1H-インドゾール-5-イル)エタノール</p>		20
<p>2-フェニル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン</p>		30
<p>2-チオフェン-2-イル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン</p>		40
<p>フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン</p>		

【 0 0 4 8 】

【化 3 4】

<p>3-メチル-1-[5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル]ブタン-1-オン</p>		10
<p>1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール</p>		20
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドゾール-5-イル]エタノール</p>		30
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メタンスルホニル-1H-インドゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール</p>		40
<p>2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール</p>		
<p>2-フェニル-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)インダゾール-1-イル]エタノン</p>		

【化35】

<p>1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール</p>	
<p>又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩</p>	

10

【0050】

式(1A)の好ましい化合物として、下記の化合物が挙げられる。

- (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

20

30

【0051】

- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;
 フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダ

40

50

ゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダ
ゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダ
ゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダ
ゾール-5-イル]エチル}アミン;

【 0 0 5 2 】

(1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-
イル]アミン;

ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エ
チル}アミン;

(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー
ル-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-
ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダ
ゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル
アミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル
]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-イ
ンダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-イ
ンダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-
インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-
インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール
-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イ
ル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

【 0 0 5 3 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イ
ル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-
イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル
]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-イ
ンダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾー
ル-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1
-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-
1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-

10

20

30

40

50

1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

1-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-1H-1⁶-チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

【0054】

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(5-1,3-ジオキソラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

【0055】

3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ

10

20

30

40

50

ル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒ
 ドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
 1-(1-ブト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフ
 ェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

【 0 0 5 6 】

1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4
 -フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフ
 ェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

10

3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ
 ル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メ
 トキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾ
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセト
 アミド;

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-
 イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

20

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキ
 シ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

4-プロモ-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェ
 ニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
 ;

1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

30

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロ
 キシメチル-チアゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロ
 キシメチル-チアゾール-4-イル)エタノール;

1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

【 0 0 5 7 】

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホ
 リン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;

40

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾー
 ール-5-イルエタノール;

N-(5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒ
 ドロキシエチル}チアゾール-2-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホ
 リン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール;

1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリ
 フルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ

50

ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-
 オン;

【 0 0 5 8 】

5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオ
 ロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾ
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセ
 トアミド;

5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェ
 ニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリ
 ミジン-4-オン;

5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸カルバモイルメチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;

2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ
 ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;

2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ
 ル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸;

【 0 0 5 9 】

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾー
 ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;

(1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール;

(2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;

5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,1-ジメチルエチル)アミド;

【 0 0 6 1 】

5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロブチルエステル;

シクロペンチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチル-メチルアミド

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピル-メチルアミド;

5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-フェニルメタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-フェニル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン;

1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メタンスルホニル-1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2-フェニル-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)インダゾール-1-イル]エタノン;

1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【 0 0 6 2 】

式(1)の更に好ましい化合物として、下記の化合物が挙げられる。

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

10

20

30

40

50

2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]-メタンスルホンアミド;

1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

【 0 0 6 3 】

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;

2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;

フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-アミン;

ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

【 0 0 6 4 】

(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

10

20

30

40

50

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

【0065】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシアチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシアチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシアチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

【0066】

1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシアチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

10

20

30

40

50

- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 【 0 0 6 7 】
- 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 10
- 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(6-プロモ-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
- 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド; 20
- N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
- 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
- 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
- 1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 30
- 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 【 0 0 6 8 】
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-6-ピニル-1H-インドール-3-イル]エタノール; 40
- 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
- 1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ 50

キシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-5-イル)エタノール;

1-アリル-4-ブromo-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

【0069】

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール;

1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;

5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;

5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド;

【0070】

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;

2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;

2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-

10

20

30

40

50

インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イ
 ル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン;

10

【 0 0 7 1 】

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]
 -1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-
 メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロ
 キシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1-エチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1,2-ジメチルプロピル)アミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルエチル)アミド;
 シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イ
 ル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 シクロプロピル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-
 イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルアミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]イン
 ダゾール-1-カルボン酸フェニルエステル;

20

30

【 0 0 7 2 】

2-チオフェン-2-イル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インド
 ール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エ
 チル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 3-メチル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)
 エチル]インダゾール-1-イル}-ブタン-1-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)
 エタノール;
 1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-
 インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フ

40

50

ルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【 0 0 7 3 】

式(1)の最も好ましい化合物として、下記の化合物が挙げられる。

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;

2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;

2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;

(1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

【 0 0 7 4 】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-イ

10

20

30

40

50

ンダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

【 0 0 7 5 】

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

【 0 0 7 6 】

1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

【 0 0 7 7 】

N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

10

20

30

40

50

2-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;

4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;

1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

10

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

【 0 0 7 8 】

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

20

1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

30

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;

1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

40

【 0 0 7 9 】

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]

50

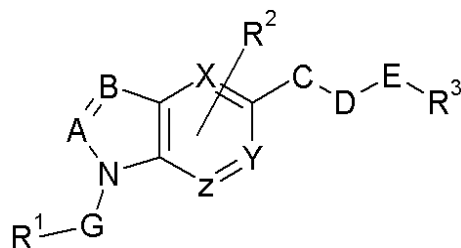
-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
 (3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルアミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルプロピル)アミド
 【0080】
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸プロピルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 及び
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール
 又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

10

20

30

【0081】
 また、本発明は式 (IA)
 【化36】



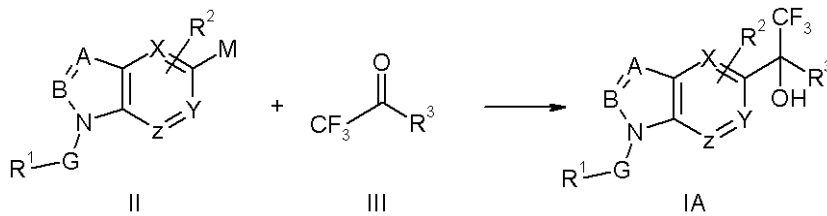
(IA)

【0082】
 (式中、C、E、及びGは夫々結合であり、DはCR⁴R⁵ (式中、R⁴はCF₃であり、かつR⁵はOHである)であり、かつA、B、X、Y、Z、R¹、R²、及びR³は先に定義されたとおりである)の化合物の製造方法を提供し、その方法は式(III)のトリフルオロメチルケトン
 を好適な溶媒、例えば、エーテル又はTHF中で式(II)の有機金属試薬、例えば、有機リチウム試薬 (式中、MはLiである) 又はグリニヤール試薬 (式中、MはMgBr、MgCl、又はMgIである) と反応させて式(IA)の化合物を生成することを含む。

40

【0083】

【化37】



【0084】

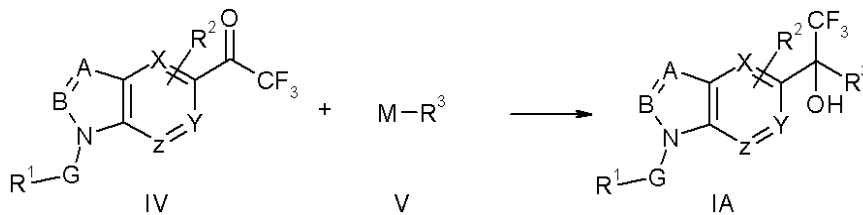
式(IA) (式中、C及びGは夫々結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は先に定義されたとおりである)の化合物の第二の製造方法は式(IV)のトリフルオロメチルケトン

10

を好適な溶媒、例えば、エーテル又はTHF中で式(V)の有機金属試薬、例えば、有機リチウム試薬(式中、MはLiである)又はグリニヤール試薬(式中、MはMgBr、MgCl、又はMgIである)と反応させて式(IA)の化合物を生成することを含む。

【0085】

【化38】



20

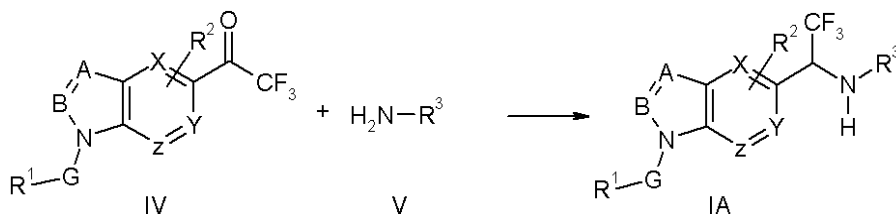
【0086】

また、式(IA) (式中、G及びCは夫々結合であり、Dは CR^5R^6 (式中、 R^5 は CF_3 であり、かつ R^6 はHである)であり、かつEは $-NR^4-$ (式中、 R^4 は水素であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、かつ R^3 は先に定義されたとおりである)の化合物の製造方法は式(IV)のトリフルオロメチルケトンを脱水剤、例えば、四塩化チタン、及び好適な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で式(VI)のアリアルアミンと反応させ、続いて還元剤、例えば、メタノール又はボラン中のホウ水素化ナトリウムを添加して、式(IA)の化合物を生成することを含む。

30

【0087】

【化39】



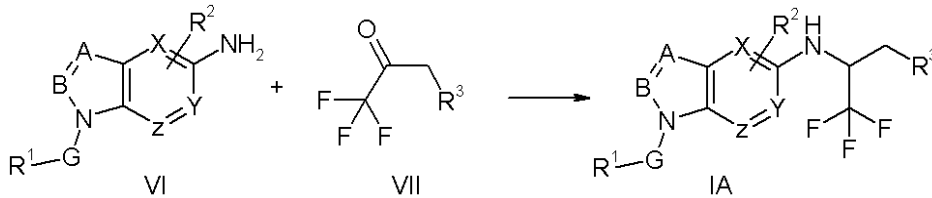
【0088】

式(IA) (式中、Cは $-NR^4-$ (式中、 R^4 は水素である)であり、Dは CR^5R^6 (式中、 R^5 は CF_3 であり、かつ R^6 はHである)であり、Gは結合であり、かつEは結合又は、この例について、 $-CH_2-$ であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、式(VII)のトリフルオロメチルケトンを脱水剤、例えば、四塩化チタン、及び好適な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で、好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で式(VI)のアリアルアミンと反応させ、続いて還元剤、例えば、THF中の水素化リチウムアルミニウム又はメタノール又はボラン中のホウ水素化ナトリウムを添加して、式(IA)の化合物を生成することを含む。

40

【0089】

【化40】



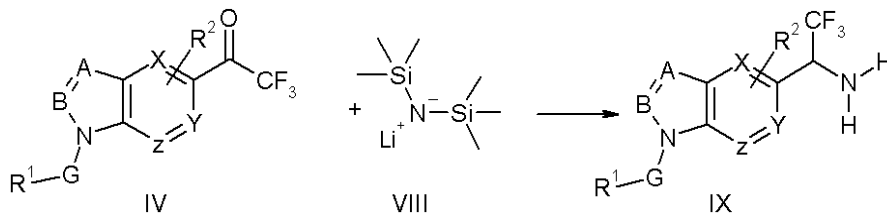
【0090】

式(IA) (式中、C及びGは結合であり、Dは CR^5R^6 (式中、 R^5 は CF_3 であり、かつ R^6 はHである)であり、Eは $-NR^4SO_2-$ (式中、 R^4 は水素である)であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は先に定義されたとおりである)の更に別の製造方法は、

(a) 式(IV)のトリフルオロメチルケトンを経好適な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で式(VIII)のリチウムビス(トリメチルシリルアミド)と反応させ、続いて還元剤、例えば、ボランジメチルスルフィドを添加して、式(IX)の化合物を生成し、

【0091】

【化41】



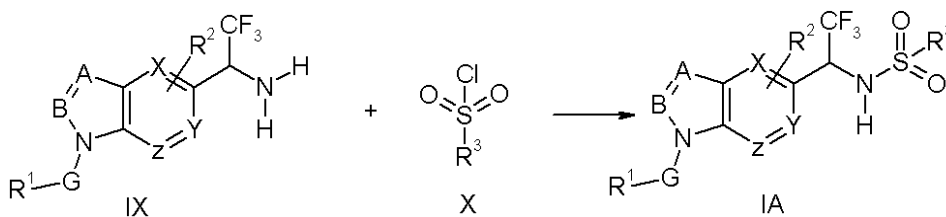
【0092】

そして

(b) 式(IX)のアミノ化合物を経好適な塩基、例えば、トリエチルアミン又はピリジンの存在下で、好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン又はピリジン中で式(X)のスルホニルハライドと反応させて、式(IA) (式中、Eは $-NR^4SO_2-$ であり、かつ R^4 は水素である)の化合物を生成することを含む。

【0093】

【化42】



【0094】

種々の R^1 を有する式(IA) (式中、Cは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、G及びEは結合であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^3 、及び R^2 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、式(XI)の複素環を経好適な溶媒、例えば、ジクロロメタン中で銅試薬、例えば、酢酸銅、及び好適な塩基、例えば、ピリジンを用いて式(XII)のアリールボロン酸試薬又はそのエステルと反応させて、式(IA)の化合物を生成することを含む。

【0095】

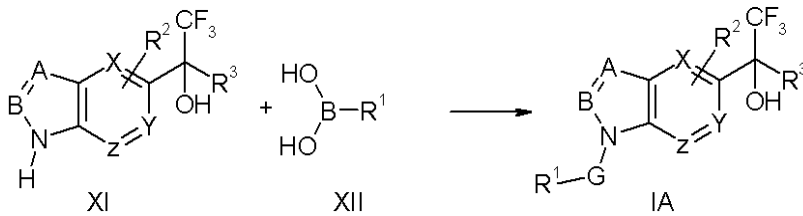
10

20

30

40

【化43】



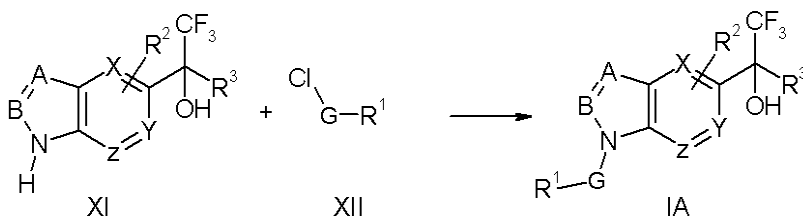
【0096】

種々の R^1 を有する式(IA) (式中、Cは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、Gは-C(O)-もしくは-CO₂-又は-SO₂-であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^3 、及び R^2 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、式(XI)の複素環を好適な溶媒、例えば、ピリジン中で式(XIII)の塩化物試薬と反応させて、式(IA)の化合物を生成することを含む。

10

【0097】

【化44】



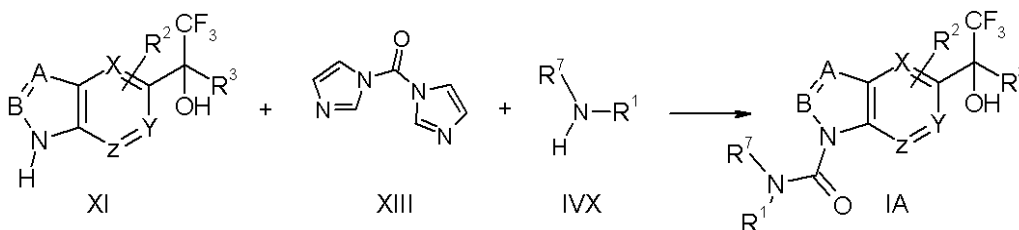
20

【0098】

種々の R^1 を有する式(IA) (式中、Cは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、Gは-C(O)NR⁷- (式中、 R^7 は である)であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^3 、及び R^2 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、式(XI)の複素環を好適な溶媒、例えば、ピリジン中でN,N-カルボニルジイミダゾール(XIII)、続いて式(IVX)のアミンと反応させて、式(IA)の化合物を生成することを含む。

【0099】

【化45】



30

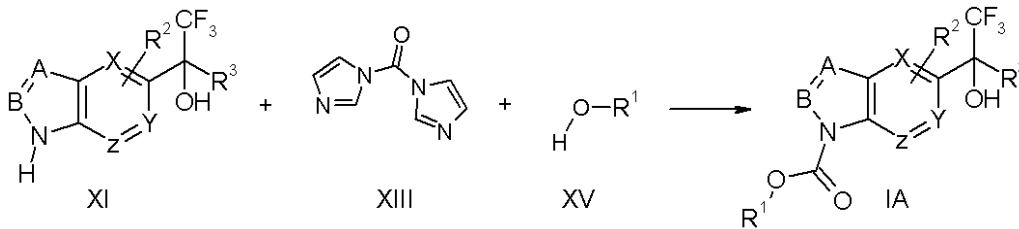
【0100】

種々の R^1 を有する式(IA) (式中、Cは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、Gは-CO₂-であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^3 、及び R^2 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、式(XI)の複素環を好適な溶媒、例えば、シクロブタノール中でN,N-カルボニルジイミダゾール(XIII)、続いて式(XV)のアルコールと反応させて、式(IA)の化合物を生成することを含む。

40

【0101】

【化46】



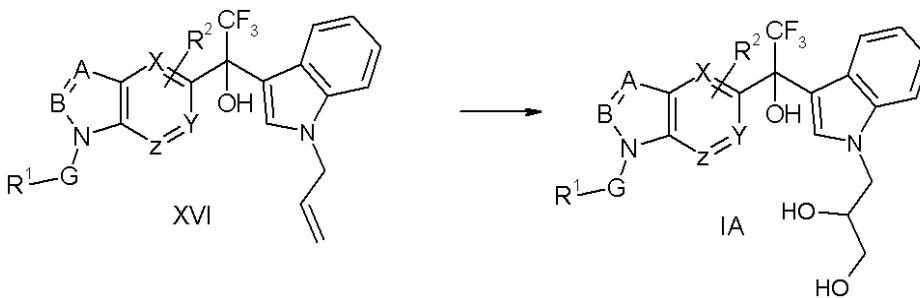
【0102】

種々の置換 R^1 を有する式(IA) (この例では、 R^3 はインドールであり、C及びGは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、及び R^2 は先に定義されたとおりである)の化合物の製造方法は、

(a) 式(XVI)のオレフィンを好適な溶媒、例えば、アセトン及び水中で、好適な酸化剤、例えば、過マンガン酸カリウムで酸化して、式(IA)のアルコールを生成し、

【0103】

【化47】

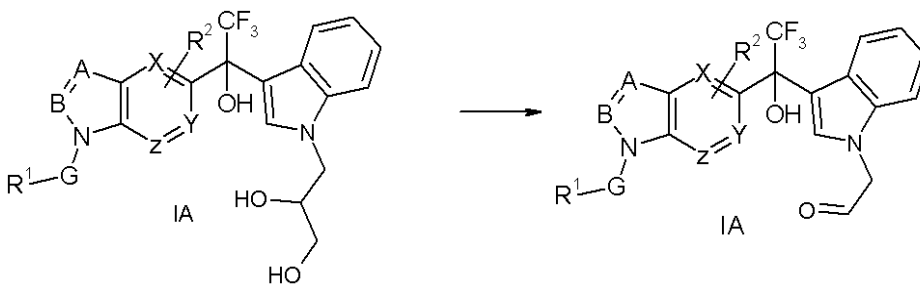


【0104】

(b) 式(IA)のジオールを好適な溶媒、例えば、アセトン及び水中で、好適な酸化剤、例えば、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化して、式(IA)のアルデヒドを生成し、

【0105】

【化48】

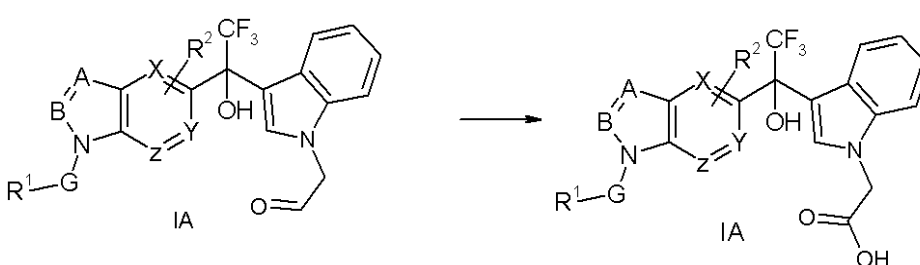


【0106】

(c) 式(IA)のアルデヒドを好適な溶媒、例えば、アセトン及び水中で、好適な酸化剤、例えば、過マンガン酸カリウムで酸化して、式(IA)のカルボン酸を生成し、

【0107】

【化49】



10

20

30

40

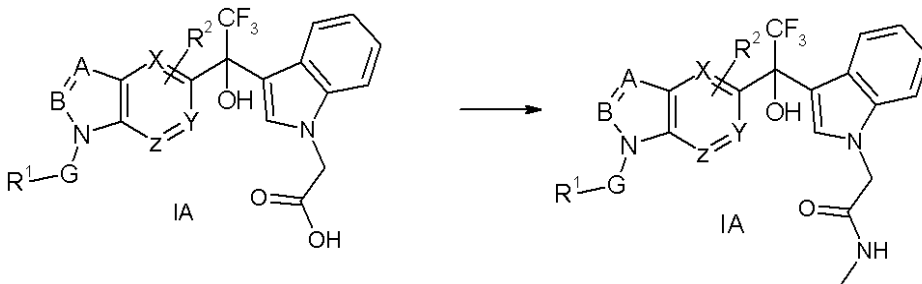
50

【0108】

(d) カルボン酸を好適な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中で、好適な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下でカップリング試薬、例えば、ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで酸化し、続いてアミン、例えば、メチルアミンを添加して、式(IA)のアミドを生成することを含む。

【0109】

【化50】

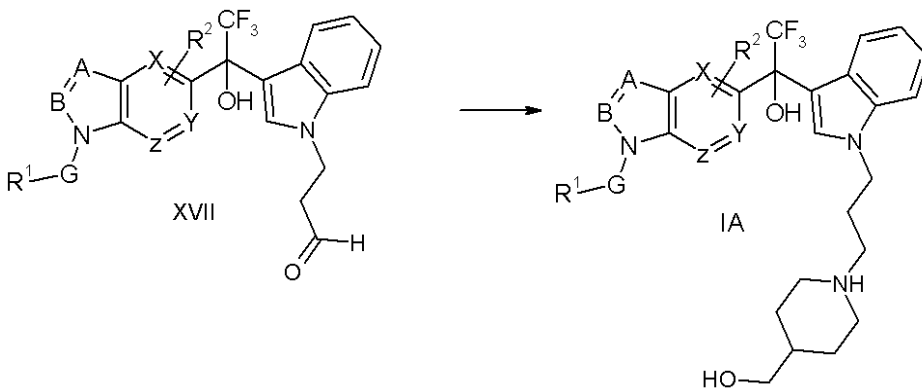


【0110】

種々の置換 R^3 を有する式(IA) (この例では、 R^3 はインドールであり、C及びGは結合であり、Dは CR^4R^5 (式中、 R^4 は CF_3 であり、かつ R^5 はOHである)であり、Eは結合であり、かつA、B、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は先に定義されたとおりである)の化合物の更に別の製造方法は、好適な溶媒、例えば、ジクロロエタン中で酢酸の存在下でアミン(この例について、4-ピペリジンメタノール)と式(XVII)のアルデヒドとを縮合し、続いて還元剤、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムを添加して、式(IA)のアミドを生成することを含む。

【0111】

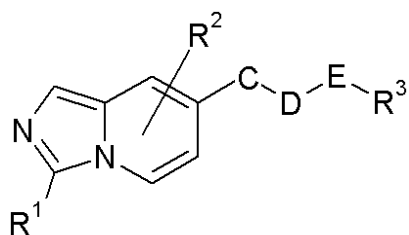
【化51】



【0112】

本発明は式(IB)の化合物又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物もしくは塩に関する。

【化52】



(IB)

【0113】

式中、

10

20

30

40

50

R^1 はアリーール、ヘテロアリーール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 は水素又はハロゲンであり、

Cは結合又は $-NR^4-$ （式中、 R^4 は水素又は C_1 - C_5 アルキル基である）であり、

Eは結合、 $-CH_2-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、又は $-NR^4SO_2-$ （式中、 R^4 は水素又は C_1 - C_5 アルキル基である）であり、

Dは $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 はトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

R^3 は C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリーール、ヘテロアリーール、複素環、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、アリーールオキシ、アリーールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリーール、ヘテロアリーール、複素環、アシル、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリーールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0114】

本発明の別の局面は、

R^1 がアリーール、ヘテロアリーール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

Cが結合であり、

Eが結合であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシである）であり、かつ

R^3 が C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R³の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

10

【 0 1 1 5 】

R³の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、式(1B)の化合物又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

20

本発明の式(1B)の代表的な化合物が表1Bとしてこれらに追加され、表中、欄Aは通常の命名法による化合物名であり、欄Bは相当する化学構造である。

【 0 1 1 6 】

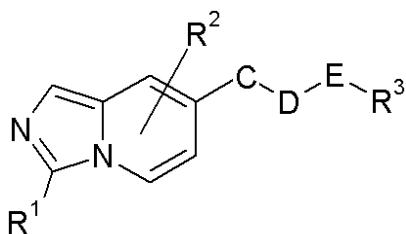
【化53】

IB		
A	B	
3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール		10
1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]エタノール		20
2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール		30
又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩		

【0117】

また、本発明は式(1B)

【化54】



(1B)

【0118】

(式中、C及びEは結合であり、DはCR⁴R⁵(式中、R⁴はCF₃であり、かつR⁵はOHである)であり、R²は水素であり、かつR¹及びR³は先に定義されたとおりである)

の化合物の製造方法を提供し、その方法は

(a) 式(XVIII)のメチルピリジン(を好適な溶媒、例えば、四塩化炭素中で、過酸化剤、例えば、ベンゾイルペルオキシドの存在下で、臭化試薬、例えば、N-ブロモスクシンイミド

10

20

30

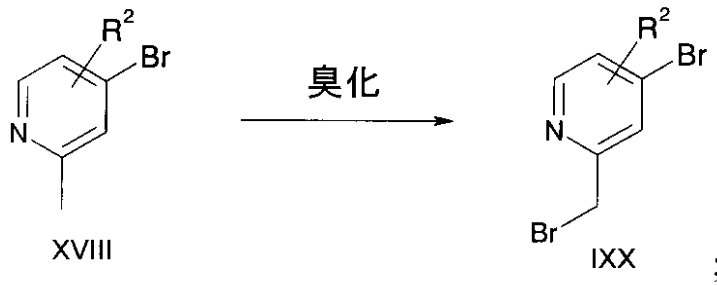
40

50

と反応させて、式(IXX)の臭化ベンジルを生成し、

【0119】

【化55】



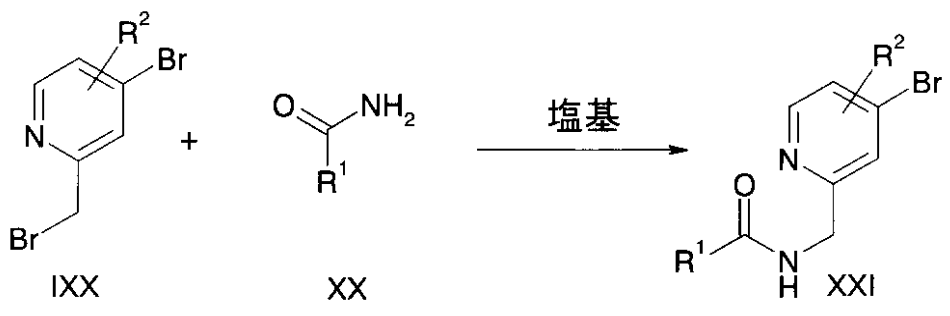
10

【0120】

(b) 式(IXX)の臭化ベンジルを好適な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で、塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下で式(XX)のアミドと反応させて、式(XXI)のアミドを生成し、

【0121】

【化56】



20

【0122】

(c) 式(XXI)のアミドを脱水剤、例えば、オキシ塩化リンと反応させて、式(XXII)のイミダゾ[1,5-a]ピリジンを生成し、

30

【0123】

【化57】



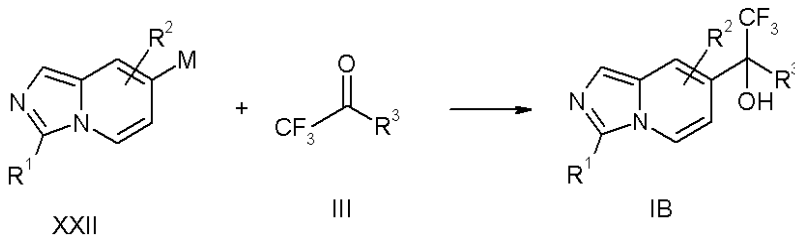
40

【0124】

(d) 式(III)のトリフルオロメチルケトン(III)を好適な溶媒、例えば、エーテル又はTHF中で、式(XXIII)の有機金属試薬、例えば、有機リチウム試薬(式中、MはLiである)又はグリニヤール試薬(式中、MはMgBr、MgCl、又はMgIである)と反応させて式(1B)の化合物を生成することを含む。

【0125】

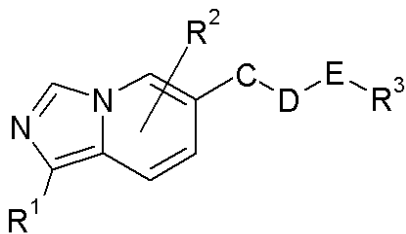
【化58】



【0126】

本発明は式(1C)の化合物又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物もしくは塩に関する。 10

【化59】



(1C)

20

【0127】

式中、

R¹はアリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立にC₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ(その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい)、又はチオメチル(その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよく、

R²は水素又はハロゲンであり、

Cは結合又は-NR⁴- (式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である)であり、

Eは結合、-CH₂-、-NR⁴CH₂-、又は-NR⁴SO₂- (式中、R⁴は水素又はC₁-C₅ アルキル基である)であり、 30

Dは-CR⁵R⁶- (式中、R⁵はトリフルオロメチル基であり、かつR⁶はヒドロキシ又は水素である)であり、かつ

R³はC₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1~3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₆ アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基は独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅ アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、 40

R³の夫々の置換基は必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルア 50

ミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリーロキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0128】

本発明の別の局面は

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

Cが結合であり、

Eが結合であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシである）であり、かつ

R^3 が C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、アリーロキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリーロキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、式(1C)の化合物又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む。

【0129】

本発明の別の局面において、本発明の化合物は有効量、好ましくは医薬有効量の、本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び医薬上許される賦形剤又は担体を含む医薬組成物に製剤化される。

また、本発明は患者のグルココルチコイド受容体機能の変調方法を提供し、その方法は患者に有効量の本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは

10

20

30

40

50

塩を投与することを含む。

更に、本発明はグルココルチコイド受容体機能により媒介される疾患状態又は症状の治療を要する患者のこのような治療方法を提供し、その方法は患者に有効量の本発明の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む。

加えて、本発明はまたII型糖尿病、肥満、心血管疾患、高血圧、アテローム硬化症、神経疾患、副腎及び下垂体の腫瘍、並びに緑内障から選ばれた疾患状態又は症状の治療方法を提供し、このような治療を要する患者において、その方法が患者に有効量の本発明の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む。

【0130】

本発明は炎症プロセス、アレルギープロセス、又は増殖プロセスを特徴とする疾患の治療方法を提供し、このような治療を要する患者において、その方法は患者に有効量の本発明の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を投与することを含む。本発明の好ましい実施態様において、炎症プロセス、アレルギープロセス、又は増殖プロセスを特徴とする疾患は(i)肺病、(ii)リウマチ病もしくは自己免疫疾患又は関節疾患、(iii)アレルギー性疾患、(iv)脈管炎疾患、(v)皮膚病、(vi)腎臓疾患、(vii)肝臓疾患、(viii)胃腸疾患、(ix)肛門病、(x)眼の疾患、(xi)耳、鼻、及び喉(ENT)の領域の疾患、(xii)神経病、(xiii)血液疾患、(xiv)腫瘍疾患、(xv)内分泌疾患、(xvi)臓器及び組織の移植並びに移植片対宿主疾患、(xvii)ショックの重度の状態、(xviii)置換療法、並びに(xix)炎症発生の痛みから選ばれる。本発明の別の好ましい実施態様において、炎症プロセス、アレルギープロセス、又は増殖プロセスを特徴とする疾患はI型糖尿病、骨関節炎、ギラン-バレー症候群、経皮経冠血管形成後の再狭窄、アルツハイマー病、急性及び慢性の痛み、アテローム硬化症、灌流損傷、骨吸収疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞、熱損傷、トラウマに二次的な多発性臓器損傷、急性化膿性髄膜炎、壊死性全腸炎、並びに血液透析、白血球分離、及び顆粒球輸注と関連する症候群から選ばれる。

更に、本発明は上記疾患状態又は症状の治療方法を提供し、このような治療を要する患者において、その方法は(a)有効量の本発明の医薬上許される化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び(b)医薬上許されるグルココルチコイドを患者に逐次又は同時に投与することを含む。

更に、本発明は(a)サンプルを選ばれた量の本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩と接触させ、そして(b)サンプル中のグルココルチコイド受容体に結合された本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩の量を検出することを特徴とする、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能のアッセイ方法を提供する。本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩が放射性標識、蛍光標識、ケミルミネセント標識、発色団、及びスピン標識から選ばれた検出可能なマーカーで標識される。

【0131】

また、本発明はサンプル又は患者中のグルココルチコイド受容体分布のイメージング方法を提供し、その方法は(a)サンプルを検出可能なマーカーを有する本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩と接触させ、又は患者に投与し、(b)イメージング手段を使用してサンプル又は患者中のグルココルチコイド受容体に結合された検出可能なマーカーを有する本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩の空間分布及び量を検出して画像を得、そして(c)サンプル中のグルココルチコイド受容体に結合された検出可能なマーカーを有する本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩の空間分布の画像及び量を示すことを含む。本発明の好ましい実施態様において、イメージング手段はラジオシンチグラフィ、核磁気共鳴イメージング(MRI)、コンピュータ断層撮影法(CTスキャン)、又は陽電子射出断層撮影法(PET)から選ばれる。

また、本発明は(a)診断有効量の本発明の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、

10

20

30

40

50

溶媒和物、もしくは塩、及び(b)診断キットの使用についての指示を含む、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能のin vitro診断測定のためのキットを提供する。

【0132】

使用される用語及び慣例の定義

本明細書に特別に定義されない用語は開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられる意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書及び特許請求の範囲に使用されるように、その逆に明記されない限り、以下の用語は示された意味を有し、以下の慣例に従われる。

A. 化学命名法、用語、及び慣例

以下に定義される基、又は部分において、炭素原子の数はしばしば基に先行して明記され、例えば、 C_1 - C_{10} アルキルは1~10個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。あらゆる炭素含有基に適用される“低級”という用語はその基に適しているように、1~8個の炭素原子を含む基を意味する(即ち、環式基は環を構成するために少なくとも3個の原子を有する必要がある)。一般に、2個以上のサブグループを含む基について、最後に挙げられた基は基結合位置であり、例えば、“アルキルアリール”は式Alk-Ar-の1価の基を意味し、一方、“アリールアルキル”は式Ar-Alk-の1価の基を意味する(この場合、Alkはアルキル基であり、かつArはアリール基である)。更に、2価の基が適当である場合の1価の基を表示する用語の使用は夫々の2価の基を表示すると見なされるべきであり、その逆もまた真である。特に明記されない限り、用語の通常定義が支配し、通常安定な原子価が全ての式及び基中で推定され、得られる。

“アルキル”又は“アルキル基”という用語は分岐又は直鎖飽和脂肪族炭化水素の1価の基を意味する。この用語はメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル)等の如き基により例示される。それは“Alk”と略記し得る。

“アルケニル”又は“アルケニル基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含む分岐又は直鎖脂肪族炭化水素の1価の基を意味する。この用語はエテニル、プロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、3-メチルブト-2-エンイル、n-ペンテニル、ヘブテニル、オクテニル、デセニル等の如き基により例示される。

“アルキニル”又は“アルキニル基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む分岐又は直鎖脂肪族炭化水素の1価の基を意味する。この用語はエチニル、プロピニル、n-ブチニル、2-ブチニル、3-メチルブチニル、n-ペンチニル、ヘブチニル、オクチニル、デシニル等の如き基により例示される。

“アルキレン”又は“アルキレン基”という用語は明記された数の炭素原子を有する分岐又は直鎖飽和脂肪族炭化水素の2価の基を意味する。この用語はメチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレン等の如き基により例示され、別途また同等に-(アルキル)-と本明細書に表し得る。

【0133】

“アルケニレン”又は“アルケニレン基”という用語は明記された数の炭素原子及び少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素の2価の基を意味する。この用語はエテニレン、プロペニレン、n-ブテニレン等の如き基により例示され、別途また同等に-(アルケニル)-と本明細書に表し得る。

“アルキニレン”又は“アルキニレン基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む分岐又は直鎖脂肪族炭化水素の2価の基を意味する。この用語はエチニレン、プロピニレン、n-ブチニレン、2-ブチニレン、3-メチルブチニレン、n-ペンチニレン、ヘブチニレン、オクチニレン、デシニレン等の如き基により例示され、別途また同等に-(アルキニル)-と本明細書に表し得る。

“アルコキシ”又は“アルコキシ基”という用語は式AlkO- (Alkはアルキル基である)の1価の基を意味する。この用語はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ等の如き基により例示される。

“アリーロキシ”、“アリーロキシ基”という用語は式ArO- (Arはアリールである

10

20

30

40

50

)の1価の基を意味する。この用語はフェノキシ、ナフトキシ等の如き基により例示される。

“アルキルカルボニル”、“アルキルカルボニル基”、“アルカノイル”、又は“アルカノイル基”という用語は式 AlkC(O)- (Alkはアルキル又は水素である)の1価の基を意味する。

“アリアルカルボニル”、“アリアルカルボニル基”、“アロイル”又は“アロイル基”という用語は式 ArC(O)- (Arはアリアルである)の1価の基を意味する。

【0134】

“アシル”又は“アシル基”という用語は式 RC(O)- (Rは水素又は有機置換基から選ばれた置換基である)の1価の基を意味する。例示の置換基として、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル等が挙げられる。このようなものとして、これらの用語はアルキルカルボニル基及びアリアルカルボニル基を含む。

10

“アシルアミノ”又は“アシルアミノ基”という用語は式 RC(O)N(R)- (夫々のRは水素又は置換基から選ばれた置換基である)の1価の基を意味する。

“アルコキシカルボニル”又は“アルコキシカルボニル基”という用語は式 AlkO-C(O)- (Alkはアルキルである)の1価の基を意味する。例示のアルコキシカルボニル基として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル等が挙げられる。

“アリアルオキシカルボニル”又は“アリアルオキシカルボニル基”という用語は式 ArO-C(O)- (Arはアリアルである)の1価の基を意味する。

20

“アルキルカルボニルオキシ”もしくは“アルキルカルボニルオキシ基”又は“アルカノイルオキシ”もしくは“アルカノイルオキシ基”という用語は式 AlkC(O)O- (Alkはアルキルである)の1価の基を意味する。

“アリアルカルボニルオキシ”もしくは“アリアルカルボニルオキシ基”又は“アロイルオキシ”又は“アロイルオキシ基”という用語は式 ArC(O)O- (Arはアリアルである)の1価の基を意味する。

“アルキルアミノカルボニルオキシ”又は“アルキルアミノカルボニルオキシ基”という用語は式 $\text{R}_2\text{NC(O)O-}$ (夫々のRは独立に水素又は低級アルキルである)の1価の基を意味する。

30

“アルコキシカルボニルアミノ”又は“アルコキシカルボニルアミノ基”という用語は式 ROC(O)NH- (Rは低級アルキルである)の1価の基を意味する。

“アルキルカルボニルアミノ”もしくは“アルキルカルボニルアミノ基”又は“アルカノイルアミノ”もしくは“アルカノイルアミノ基”という用語は式 AlkC(O)NH- (Alkはアルキルである)の1価の基を意味する。例示のアルキルカルボニルアミノ基として、アセトアミド($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$)が挙げられる。

“アルキルアミノカルボニルオキシ”又は“アルキルアミノカルボニルオキシ基”という用語は式 AlkNHC(O)O- (Alkはアルキルである)の1価の基を意味する。

“アミノ”又は“アミノ基”という用語は -NH_2 基を意味する。

“アルキルアミノ”又は“アルキルアミノ基”という用語は式 (Alk)NH- (Alkはアルキルである)の1価の基を意味する。例示のアルキルアミノ基として、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等が挙げられる。

40

【0135】

“ジアルキルアミノ”又は“ジアルキルアミノ基”という用語は式 (Alk)(Alk)N- (夫々のAlkは独立にアルキルである)の1価の基を意味する。例示のジアルキルアミノ基として、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ等が挙げられる。

“置換アミノ”又は“置換アミノ基”という用語は式 -NR_2 (夫々のRは独立に水素又は特定の置換基から選ばれた置換基である(しかし、両方のRが水素ではあり得ない))の1価の基を意味する。例示の置換基として、アルキル、アルカノイル、アリアル、アリー

50

ルアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル等が挙げられる。

“アルコキシカルボニルアミノ”又は“アルコキシカルボニルアミノ基”という用語は式 AlkOC(O)NH- (Alk はアルキルである)の1価の基を意味する。

“ウレイド”又は“ウレイド基”という用語は式 $\text{R}_2\text{NC(O)NH-}$ (夫々の R は独立に水素又はアルキルである)の1価の基を意味する。

“ハロゲン”又は“ハロゲン基”という用語はフルオロ、クロロ、プロモ、又はヨード基を意味する。

“ハロ”という用語はその基の一つ以上の水素原子がハロゲン基により置換されていることを意味する。

“ハロアルキル”又は“ハロアルキル基”という用語は1価の分岐又は直鎖飽和脂肪族炭化水素基を意味し、その一つ以上の水素原子が夫々独立にハロゲン原子で置換されている。この用語はクロロメチル、1,2-ジブromoエチル、1,1,1-トリフルオロプロピル、2-ヨードブチル、1-クロロ-2-プロモ-3-フルオロペンチル等の如き基により例示される。

“スルファニル”、“スルファニル基”、“チオエーテル”、又は“チオエーテル基”という用語は式 -S- の2価の基を意味する。

“アルキルチオ”又は“アルキルチオ基”という用語は式 AlkS- (Alk はアルキルである)の1価の基を意味する。例示の基として、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ等が挙げられる。

【0136】

“アリアルチオ”又は“アリアルチオ基”という用語は式 ArS- (Ar はアリアルである)の1価の基を意味する。

“スルフィニル”、“スルフィニル基”、“チオニル”、又は“チオニル基”という用語は式 -SO- の2価の基を意味する。

“スルホニル”又は“スルホニル基”という用語は式 $\text{-SO}_2\text{-}$ の2価の基を意味する。

“スルホニルアミノ”又は“スルホニルアミノ基”という用語は式 $\text{-SO}_2\text{NR-}$ (R は水素又は置換基である)の2価の基を意味する。

“アミノスルホニル”又は“アミノスルホニル基”という用語は式 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{-}$ (R は夫々独立に水素又は置換基である)の1価の基を意味する。

“炭素環”又は“炭素環基”という用語は単に炭素原子及び水素原子からなる1価又は2価の安定な脂肪族3-15員単環式基又は多環式基(これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい)、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、炭素環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。その用語はシクロアルキル(スピロシクロアルキルを含む)、シクロアルキレン、シクロアルケニル、シクロアルケニレン、シクロアルキニル、及びシクロアルキニレン等を含む。

【0137】

“シクロアルキル”又は“シクロアルキル基”という用語は単に炭素原子及び水素原子からなる1価の安定な脂肪族飽和3-15員単環式基又は多環式基(これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい)、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、シクロアルキル環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のシクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロニル、シクロデシル、ノルボルナン、アダマンチル、テトラヒドロナフチル(テトラリン)、1-デカリニル、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチル等が挙げられる。

“シクロアルケニル”又は“シクロアルケニル基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有し、単に炭素原子及び水素原子からなる1価の安定な脂肪族5-15員単

10

20

30

40

50

環式基又は多環式基（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、シクロアルケニル環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のシクロアルケニル基として、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニル、ノルボルネニル、2-メチルシクロペンテニル、2-メチルシクロオクテニル等が挙げられる。

【0138】

“シクロアルキニル”又は“シクロアルキニル基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有し、単に炭素原子及び水素原子からなる1価の安定な脂肪族8-15員単環式基又は多環式基（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは8-10員単環式環又は12-15員二環式環を意味する。特に明記されない限り、シクロアルキニル環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のシクロアルキニル基として、シクロオクチニル、シクロノニル、シクロデシニル、2-メチルシクロオクチニル等が挙げられる。

“シクロアルキレン”又は“シクロアルキレン基”という用語は単に炭素原子及び水素原子からなる2価の安定な飽和脂肪族3-15員単環式基又は多環式基（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、シクロアルキレン環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のシクロアルキレン基として、シクロペンチレン等が挙げられる。

“シクロアルケニレン”又は“シクロアルケニレン基”という用語は少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有し、単に炭素原子及び水素原子からなる2価の安定な脂肪族5-15員単環式基又は多環式基（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、シクロアルケニレン環は安定な構造をもたらすあらゆる炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のシクロアルケニレン基として、シクロペンテニレン、シクロヘキセニレン、シクロヘプテニレン、シクロオクテニレン、シクロノネニレン、シクロデセニレン、ノルボルネニレン、2-メチルシクロペンテニレン、2-メチルシクロオクテニレン等が挙げられる。

“アリアル”又は“アリアル基”という用語は単環（例えば、フェニル又はフェニレン）又は多縮合環（例えば、ナフチル又はアントラニル）を有する6~14個の炭素原子の1価又は2価の芳香族炭素環式基を意味する。特に明記されない限り、アリアル環は安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適な炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示のアリアル基として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、インダニル、インデニル、ピフェニル等が挙げられる。それは“Ar”と略記し得る。

【0139】

“ヘテロアリアル”又は“ヘテロアリアル基”という用語は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選ばれた一つ以上の環中の1~4個のヘテロ原子（あらゆる硫黄ヘテロ原子が必要により酸化されていてもよく、またあらゆる窒素ヘテロ原子が必要により酸化又は四級化されていてもよい）を有する、1価又は2価の安定な芳香族5-14員単環式基又は多環式基（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは5-7員単環式基又は7-10員二環式基を意味する。特に明記されない限り、ヘテロアリアル環は安定な構造をもたらすあらゆる好適なヘテロ原子又は炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適なヘテロ原子又は炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示かつ好ましいヘテロアリアルとして、フラニル、チ

10

20

30

40

50

エニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インドリル、アザインドリル、ジアザインドリル、ジヒドロインドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾピラノン、プリニル、キノリジニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロキノキサリニル、イソキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、及びフェノキサジニル、アクリジン、ジヒドロピロロオキサジニル等が挙げられる。

【0140】

“複素環”又は“複素環基”という用語は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選ばれた一つ以上の環中の1～3個のヘテロ原子（あらゆる硫黄ヘテロ原子が必要により酸化されていてもよく、またあらゆる窒素ヘテロ原子が必要により酸化又は四級化されていてもよい）を有する、1価又は2価の安定な非芳香族5-14員単環式環又は多環式環（これらは一つ以上の縮合環又はブリッジされた環を含んでもよい）、好ましくは5-7員単環式環又は7-10員二環式環を意味する。特に明記されない限り、複素環は安定な構造をもたらすあらゆる好適なヘテロ原子又は炭素原子の位置で結合されてもよく、また置換される場合には、安定な構造をもたらすあらゆる好適なヘテロ原子又は炭素原子の位置で置換されていてもよい。例示かつ好ましい複素環として、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン等が挙げられる。

【0141】

“本発明の化合物”という用語及び均等の表現は、状況が許す場合には、これらの互変異性体、プロドラッグ、塩、特に医薬上許される塩、並びにこれらの溶媒和物及び水和物を含む、本明細書に記載された式(1)の化合物を含むと意味される。一般に、また好ましくは、本発明の化合物及び本発明の化合物を表す式はこれらの安定な化合物のみを含み、たとえ不安定な化合物が化合物の式により実際に含まれると考えられるとしても、不安定な化合物を排除すると理解される。同様に、中間体（それら自体が特許請求されるか否かを問わない）への言及は、状況が許す場合には、それらの塩及び溶媒和物を含むと意味される。明瞭化のために、状況が許す特別な場合はしばしば明細書に示されるが、これらの場合は純粋に例示であり、状況が許すその他の場合を排除することは意図されていない。

“任意の”又は“必要により”という用語は続いて記載されるイベント又は状況が起こってもよく、又は起こらなくてもよいこと、及びその記載はそのイベント又は状況が起こる場合及びそうではない場合を含むことを意味する。例えば、“必要により置換されていてもよいアリアル”はそのアリアル基が置換されていてもよく、又は置換されていなくてもよいこと及びその記載が置換アリアル基及び置換を有しないアリアル基の両方を含むことを意味する。

“安定な化合物”又は“安定な構造”という用語は反応混合物からの有益な純度への単離、及び効力のある治療薬又は診断薬への製剤化に耐えるのに十分に丈夫である化合物を意味する。例えば、“ダングリング価”を有し、又はカルバニオンである化合物は本発明により意図される化合物ではない。

【0142】

“置換された”という用語は基又は部分の原子にある一つ以上の水素原子（特別に表さ

10

20

30

40

50

れるか否かを問わない)が置換基の示されたグループからの選択で置換されていることを意味し、但し、その原子の通常の原子価が越えられていないこと及びその置換が安定な化合物をもたらすことを条件とする。置換基への結合が環中の二つの原子を連結する結合に交差すると示される場合、このような置換基は環のあらゆる原子に結合されてもよい。置換基がこのような置換基を化合物の残部に結合する原子を示さないでリストされる場合、このような置換基はこのような置換基中のあらゆる原子により結合されてもよい。例えば、置換基がピペラジニル、ピペリジニル、又はテトラゾリルである場合、特に明記されない限り、このようなピペラジニル基、ピペリジニル基、又はテトラゾリル基はこのようなピペラジニル基、ピペリジニル基、又はテトラゾリル基中のあらゆる原子により本発明の化合物の残部に結合されてもよい。一般に、いずれかの置換基又は基がいずれかの成分又は化合物中に一度より多く生じる場合、夫々の発生についてのその定義はあらゆるその他の発生におけるその定義とは独立である。こうして、例えば、基が0~2個のR⁵で置換されると示される場合、このような基は必要により2個までのR⁵基で置換されていてもよく、夫々の発生におけるR⁵は可能なR⁵の特定のリストから独立に選ばれる。しかしながら、置換基及び/又は変動のこのような組み合わせはこのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許される。

10

特別な実施態様において、“約”という用語は所定の値又は範囲の20%以内、好ましくは10%以内、更に好ましくは5%以内を意味する。

本明細書に記載された反応の夫々の収率は理論収率の%として表される。

20

【0143】

B. 塩、プロドラッグ、誘導体、及び溶媒和物という用語及び慣例

“プロドラッグ”又は“プロドラッグ誘導体”という用語はその一つ以上の薬理的効化を示す前に少なくとも或る生物変換を受ける親化合物又は活性薬物物質の共有結合された誘導体又はキャリアーを意味する。一般に、このようなプロドラッグは代謝により開裂可能な基を有し、例えば、血液中の加水分解により *in vivo* で迅速に変換されて親化合物を生じ、一般に親化合物のエステル及びアミド類似体を含む。プロドラッグは改良された化学安定性、改良された患者許容性及びコンプライアンス、改良された生物利用能、延長された作用の期間、改良された臓器選択性、改良された製剤化(例えば、増大された水溶性)、及び/又は減少された副作用(例えば、毒性)の目的で製剤化される。一般に、プロドラッグそれら自体は弱い生物学的活性を有し、又は生物学的活性を有せず、通常条件下で安定である。プロドラッグは当業界で知られている方法、例えば、A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgaard(編集), Gordon & Breach, 1991, 特に5章: “プロドラッグの設計及び適用”; Design of Prodrugs, H. Bundgaard(編集), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan(編集), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widderら(編集), 42巻, Academic Press, 1985, 特に309-396頁; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5編, M. Wolff(編集), John Wiley & Sons, 1995, 特に1巻並びに172-178頁及び949-982頁; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi及びV. Stella(編集), Am. Chem. Soc., 1975; 並びにBioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche(編集), Elsevier, 1987(これらの夫々が参考として本明細書にそのまま含まれる)に記載された方法を使用して親化合物から容易に調製し得る。

30

40

【0144】

本明細書に使用される“医薬上許されるプロドラッグ”という用語は、理にかなった医療判断の範囲内で、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を生じないでヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に適しており、妥当な利益/リスク比に相応し、それらの意図される使用に有効である本発明の化合物のプロドラッグだけでなく、可能な場合には双性イオン形態を意味する。

“塩”という用語は親化合物のイオン形態又は親化合物の酸塩もしくは塩基塩をつくるための親化合物と好適な酸もしくは塩基との間の反応の生成物を意味する。本発明の化合物の塩は通常の方法により塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成し得る。一般

50

に、塩は遊離塩基又は酸親化合物を好適な溶媒又は溶媒の種々の組み合わせ中で化学量論量又は過剰の所望の塩を生成する無機又は有機の酸又は塩基と反応させることにより調製される。

“医薬上許される塩”という用語は、理にかなった医療判断の範囲内で、不当な毒性、刺激、アレルギー反応等を生じないでヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に適しており、妥当な利益/リスク比に相応し、一般に水溶性もしくは油溶性又は水分散性もしくは油分散性であり、それらの意図される使用に有効である本発明の化合物の塩を意味する。その用語は医薬上許される酸付加塩及び医薬上許される塩基付加塩を含む。本発明の化合物が遊離塩基及び塩形態の両方で有益であるので、実際に、塩形態の使用は塩基形態の使用に相当する。好適な塩のリストが、例えば、S.M. Birger, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19頁（これは参考として本明細書にそのまま含まれる）に見られる。

10

【0145】

“医薬上許される酸付加塩”という用語は無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸等、及び有機酸、例えば、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、酪酸、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ヘミスルフィック酸(hemisulfic acid)、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸（イセチオン酸）、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸等で生成された、遊離塩基の生物学的有効性及び性質を保持し、生物学的に、又はそれ以外に望ましくないことはない塩を意味する。

20

“医薬上許される塩基付加塩”という用語は無機塩基、例えば、アンモニア又はアンモニウムもしくは金属陽イオン、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等の水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩で生成された、遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持し、生物学的に、又はそれ以外に望ましくないことはない塩を意味する。アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が特に好ましい。医薬上許される有機の無毒性塩基から誘導された塩として、一級アミン、二級アミン、及び三級アミン、四級アミン化合物、天然産置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルペペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジレンジアミン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられる。特に好ましい有機無毒性塩基はイソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

30

40

【0146】

“溶媒和物”という用語は一種以上の溶媒分子との化合物の物理的会合又は溶質（例えば、式(1)の化合物）及び溶媒、例えば、水、エタノール、もしくは酢酸により生成された可変の化学量論量の複合体を意味する。この物理的会合は種々の程度のイオン結合及び

50

共有結合（水素結合を含む）を伴い得る。或る場合には、溶媒和物は、例えば、一種以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に含まれる場合に単離することができるであろう。一般に、選ばれる溶媒は溶質の生物学的活性に干渉しない。溶媒和物は液相溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を含む。代表的な溶媒和物として、水和物、エタノレート、メタノレート等が挙げられる。

“水和物”という用語は一種以上の溶媒分子が H_2O である溶媒和物を意味する。

以下に説明される本発明の化合物はこれらの遊離塩基又は酸、それらの塩、溶媒和物、及びプロドラッグを含み、またそれらの構造中に酸化された硫黄原子又は四級化された窒素原子、明らかに記載されず、また示されないが、特にこれらの医薬上許される形態を含んでもよい。このような形態、特に医薬上許される形態は特許請求の範囲により含まれることが意図されている。

10

【0147】

C. 異性体という用語及び慣例

“異性体”という用語は同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、空間中のそれらの原子の配置又は立体配置に関して異なる化合物を意味する。その用語は立体異性体及び幾何異性体を含む。

“立体異性体”又は“光学異性体”という用語は少なくとも一つのキラル原子又は制限された回転を有して垂直の非対称面（例えば、或る種のビフェニル、アレン、及びスピロ化合物）を生じ、面偏光を回転することができる安定な異性体を意味する。非対称中心及びその他の化学構造が立体異性を生じ得る本発明の化合物中に存在するので、本発明は立体異性体及びこれらの混合物を含む。本発明の化合物及びそれらの塩は不斉炭素原子を含み、それ故、単一立体異性体、ラセミ体として、また鏡像体及びジアステレオマーの混合物として存在し得る。典型的には、このような化合物はラセミ混合物として調製されるであろう。しかしながら、所望により、このような化合物は純粋な立体異性体として、即ち、個々の鏡像体もしくはジアステレオマーとして、又は立体異性体に富む混合物として調製又は単離し得る。以下に更に詳しく説明されるように、化合物の個々の立体異性体は所望のキラル中心を含む光学活性出発物質からの合成により、又は鏡像体生成物の混合物の調製、続いて分離又は分割、例えば、ジアステレオマーの混合物への変換、続いて分離もしくは再結晶、クロマトグラフィ技術、キラル分割剤の使用、又はキラルクロマトグラフィカラムによる鏡像体の直接分離により調製される。特別な立体化学の出発化合物は市販されており、又は以下に記載される方法によりつくられ、当業界で公知の技術により分割される。

20

30

“鏡像体”という用語は互いの重ねられない鏡像である一对の立体異性体を意味する。

“ジアステレオ異性体”又は“ジアステレオマー”という用語は互いの鏡像ではない光学異性体を意味する。

“ラセミ混合物”又は“ラセミ体”という用語は等しい部分の個々の鏡像体を含む混合物を意味する。

“非ラセミ混合物”という用語は等しくない部分の個々の鏡像体を含む混合物を意味する。

40

【0148】

“幾何異性体”という用語は二重結合（例えば、シス-2-ブテン及びトランス-2-ブテン）のまわり又は環状構造（例えば、シス-1,3-ジクロロシクロブタン及びトランス-1,3-ジクロロシクロブタン）中の回転の制限された自由から生じる安定な異性体を意味する。炭素-炭素二重（オレフィン性）結合、C=N二重結合、環状構造等が本発明の化合物中に存在し得るので、本発明はこれらの二重結合付近及びこれらの環状構造中の置換基の配置から生じる種々の安定な幾何異性体の夫々及びこれらの混合物を意図している。置換基及び異性体はシス/トランス慣例を使用して、又はE系もしくはZ系を使用して表され、“E”という用語は二重結合の反対側の高次の置換基を意味し、また“Z”という用語は二重結合の同じ側の高次の置換基を意味する。E及びZ異性の十分な説明がJ. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第4編, John Wiley & S

50

ons, 1992 (これは参考として本明細書にそのまま含まれる) に示されている。下記の実施例の幾つかが単一 E 異性体、単一 Z 異性体、及び E/Z 異性体の混合物に相当する。E 異性体及び Z 異性体の測定は X 線結晶学、 ^1H NMR、及び ^{13}C NMR の如き分析方法により行ない得る。

本発明の化合物の幾つかは一種より多い互変異性体形態で存在し得る。上記のように、本発明の化合物は全てのこのような互変異性体を含む。

化合物の生物学的活性及び薬理的活性は化合物の立体化学に影響されやすいことが当業界で公知である。こうして、例えば、鏡像体は代謝、タンパク質結合等を含む、薬物速度論的性質、及び示される活性の型、活性の程度、毒性等を含む、薬理的性質の差を含む著しく異なる生物学的活性をしばしば示す。こうして、当業者は一種の鏡像体がその他の鏡像体に対して濃縮された場合又はその他の鏡像体から分離された場合に一層活性であり得、又は有益な効果を示し得ることを認めるであろう。更に、当業者はこの開示及び従来技術の知識から本発明の化合物の鏡像体を分離し、濃縮し、又は選択的に調製する方法を知るであろう。

【0149】

こうして、薬物のラセミ形態が使用されてもよいが、それは等しい量の鏡像体上純粋な薬物を投与するよりもしばしば有効ではない。実際に、或る場合には、一種の鏡像体が薬理学上不活性であるかもしれず、単純な希釈剤として単に利用できるであろう。例えば、イブプロフェンがラセミ体として既に投与されていたが、イブプロフェンの S-異性体のみが抗炎症薬として有効であることが示されていた (しかしながら、イブプロフェンの場合、R-異性体は不活性であるが、それは *in vivo* で S-異性体に変換され、こうして、その薬物のラセミ形態の作用の迅速さは純粋な S-異性体のそれよりも小さい)。更に、鏡像体の薬理的活性は特有の生物学的活性を有し得る。例えば、S-ペニシラミンは慢性関節炎の治療薬であり、一方、R-ペニシラミンは毒性である。実際に、幾つかの精製鏡像体はラセミ体に対し利点を有する。何とならば、個々の精製異性体はラセミ混合物と較べて速い経皮浸透速度を有することが報告されていたからである。米国特許第 5,114,946 号及び同第 4,818,541 号を参照のこと。

こうして、一種の鏡像体がその他の鏡像体よりも薬理学上活性であり、毒性ではなく、又は生体中の好ましい配置を有する場合、その鏡像体を優先的に投与することは治療上有益であろう。この方法では、治療を受ける患者は薬物の一層低い合計用量及びおそらく毒性であり、又はその他の鏡像体のインヒビターである鏡像体の一層低い用量に暴露されるであろう。

【0150】

純粋な鏡像体又は所望の鏡像体過剰 (ee) もしくは鏡像体純度の混合物の調製は (a) 鏡像体の分離もしくは分割、又は (b) 当業者に知られているエナンチオ選択的合成、或いはこれらの組み合わせの多くの方法の一つ以上により行なわれる。これらの分割方法は一般にキラル認識に頼り、例えば、キラル静止相を使用するクロマトグラフィー、エナンチオ選択的ホスト-ゲスト錯生成、キラル助剤を使用する分割もしくは合成、エナンチオ選択的合成、酵素的及び非酵素的動的分割、又は自然のエナンチオ選択的結晶化を含む。このような方法が一般に *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (第 2 編), G. Subramanian (編集), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley 及び R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; 並びに Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000 に開示されている。更に、鏡像体過剰又は純度の定量について同等に公知の方法、例えば、GC、HPLC、CE、又は NMR、並びに絶対立体配置及びコンホメーションの帰属、例えば、CD ORD、X 線結晶学、又は NMR がある。

一般に、特別な立体化学又は異性体形態が化合物名又は構造に特別に示されない限り、化学構造又は化合物の、全ての互変異性体形態及び異性体形態並びに混合物 (個々の幾何異性体もしくは立体異性体又はラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を問わない) が意図されている。

D. 医薬投与並びに診断用語及び治療用語並びに慣例

10

20

30

40

50

“患者”という用語はヒト及び非ヒト哺乳類の両方を含む。

“有効量”という用語は、それが投与又は使用される状況において、所望の効果又は結果を得るのに充分である本発明の化合物の量を意味する。状況に応じて、有効量という用語は医薬有効量又は診断有効量を含んでもよく、又はこれらと同義であってもよい。

“医薬有効量”又は“治療有効量”という用語は、これらを要する患者に投与された場合に、これらの化合物が実用性を有する疾患状態、症状、又は障害についての治療を行なうのに充分である本発明の化合物の量を意味する。このような量は研究者又は臨床医により探求される組織、系、又は患者の生物学的応答又は医療応答を誘発するのに充分であろう。治療有効量を構成する本発明の化合物の量は化合物及びその生物学的活性、投与に使用される組成物、投与の時期、投与の経路、化合物の排泄の速度、治療の期間、治療される疾患状態又は障害の型及びその重度、本発明の化合物と組み合わせ、又は同時に使用される薬物、並びに患者の年齢、体重、全般の健康、性別、及び食事の如き因子に応じて変化するであろう。このような治療有効量は当業者によりそれら自身の知識、従来技術、及びこの開示に関してルーチンで決定し得る。

【0151】

“診断有効量”という用語は、診断方法、装置、又はアッセイに使用された場合に、その診断方法、装置、又はアッセイに必要な所望の診断効果又は所望の生物学的活性を得るのに充分である本発明の化合物の量を意味する。このような量は研究者又は臨床医により探求される診断方法、装置、又はアッセイで生物学的応答又は医療応答（これは患者中又は *in vitro* もしくは *in vivo* の組織もしくは系中の生物学的応答又は医療応答を含み得る）を誘発するのに充分であろう。診断有効量を構成する本発明の化合物の量はその化合物及びその生物学的活性、使用される診断方法、装置、又はアッセイ、投与に使用される組成物、投与の時期、投与の経路、その化合物の排泄の速度、投与の期間、本発明の化合物と組み合わせ、又は同時に使用される薬物及びその他の化合物、並びに、患者が診断投与の対象である場合には、その患者の年齢、体重、全般の健康、性別、及び食事の如き因子に応じて変化するであろう。このような診断有効量は当業者によりそれら自身の知識、従来技術、及びこの開示に関してルーチンで決定し得る。

“変調する”という用語は、例えば、グルコルチコイド受容体機能性応答に結合し、刺激又は抑制することによりグルコルチコイド受容体の機能を変化する化合物の能力を意味する。

本発明の化合物を記載する状況における“モジュレーター”という用語はグルコルチコイド受容体機能を変調する化合物を意味する。このようなものとして、モジュレーターとして、アゴニスト、部分アゴニスト、アンタゴニスト、及び部分アンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

本発明の化合物を記載する状況における“アゴニスト”という用語は、グルコルチコイド受容体に結合された場合に、グルコルチコイド受容体機能を増進又は増大する化合物を意味する。このようなものとして、アゴニストは部分アゴニスト及び完全アゴニストを含む。

本発明の化合物を記載する状況における“完全アゴニスト”という用語は、たとえスペアの（占有されていない）グルコルチコイド受容体が存在するとしても、グルコルチコイド受容体から最大の刺激応答を誘発する化合物を意味する。

本発明の化合物を記載する状況における“部分アゴニスト”という用語は、存在するグルコルチコイド受容体を飽和するのに十分な濃度でさえも、グルコルチコイド受容体から最大の刺激応答を誘発することができない化合物を意味する。

本発明の化合物を記載する状況における“アンタゴニスト”という用語はグルコルチコイド受容体機能を直接又は間接に抑制する化合物を意味する。このようなものとして、アンタゴニストは部分アンタゴニスト及び完全アンタゴニストを含む。

本発明の化合物を記載する状況における“完全アンタゴニスト”という用語は、たとえスペアの（占有されていない）グルコルチコイド受容体が存在するとしても、グルコ

10

20

30

40

50

コルチコイド受容体から最大の抑制応答を誘発する化合物を意味する。

本発明の化合物を記載する状況における“部分アンタゴニスト”という用語は、存在するグルココルチコイド受容体を飽和するのに十分な濃度でさえも、グルココルチコイド受容体から最大の抑制応答を誘発することができない化合物を意味する。

“治療”という用語は患者の疾患状態の治療を意味し、

(i)特に、このような患者が疾患状態の遺伝的又はそれ以外の素因があるがそれを有すると未だ診断されていなかった場合に、疾患状態が患者に生じることを予防し、

(ii)患者の疾患状態を抑制又は回復し、例えば、その発生を静止もしくは遅延し、又は

(iii)患者の疾患状態を軽減し、即ち、疾患状態の回帰又は治癒を生じることを含む。

式(IA)及び式(1B)の化合物をつくるための一般合成方法

10

本発明はまた式(IA)及び(1B)の化合物の製造方法を提供する。全てのスキームにおいて、特に明記されない限り、下記の式中のA、B、C、D、E、G、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は上記の本発明の式(IA)及び式(1B)中のA、B、C、D、E、G、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、及び R^3 の意味を有するべきである。本発明の化合物の調製に使用される中間体は市販されており、又は当業者に知られている方法により容易に調製される。

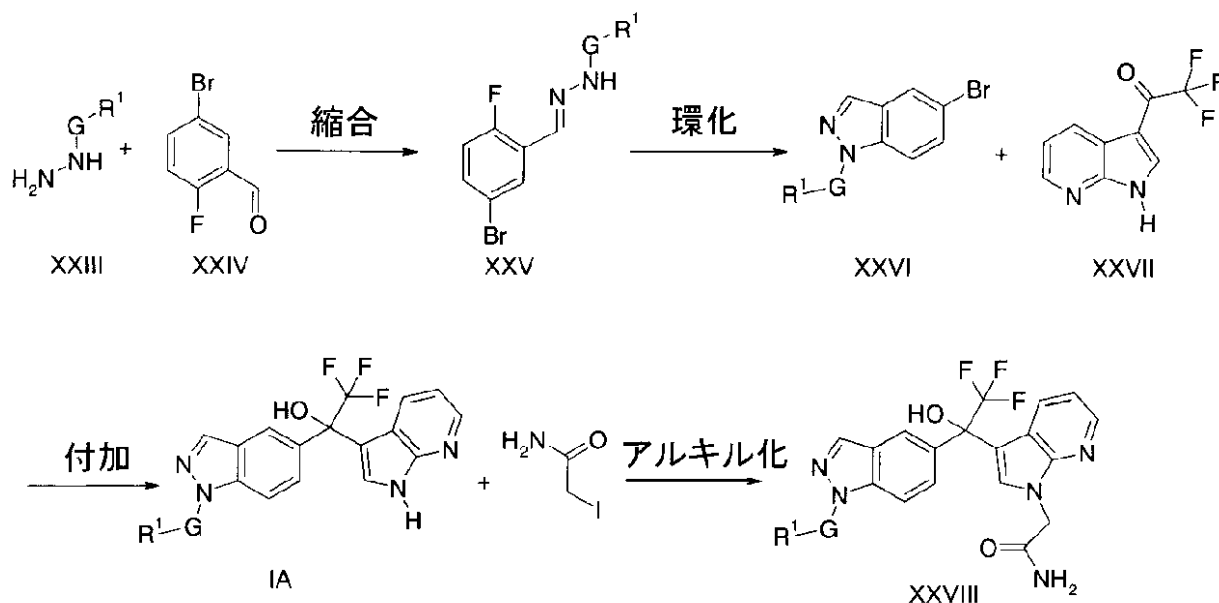
最適の反応条件及び反応時間は使用される特別な反応体に応じて変化し得る。特に明記されない限り、溶媒、温度、圧力、及びその他の反応条件は当業者により容易に選択し得る。特別な操作が合成実施例の節に示される。典型的には、反応進行は、所望により、薄層クロマトグラフィー(TLC)により監視されてもよく、中間体及び生成物はシリカゲルによるクロマトグラフィー及び/又は再結晶により精製されてもよい。

20

【0153】

式(IA)の化合物はスキームIに概説される方法により調製し得る。

【化60】



30

40

スキームI

【0154】

スキームIに示されたように、ヒドラジン(XXIII)(種々の R^1 を有し、式中、Gが結合である)をエタノールの如き好適な溶媒中で5-プロモ-2-ベンズアルデヒド(XXIV)と縮合してヒドラゾン(XXV)を生成する。ヒドラゾン(XXV)をDMFの如き好適な溶媒中で炭酸セシウムの如き好適な塩基を使用して環化して、インダゾール(XXVI)を生成する。式(XXVII)のトリフルオロメチルケトン(この例では、 R^3 が7-アザインドールである)をエーテル又はTHFの如き好適な溶媒中で有機金属試薬(エーテル又はTHFの如き好適な溶媒中でアリールプロミド(XXVI)から調製された)、例えば、有機リチウム試薬(式中、MがLiである)又はグリニヤール試薬(式中、MがMgBr、MgCl、又はMgIである)と反応させて、式(IA)

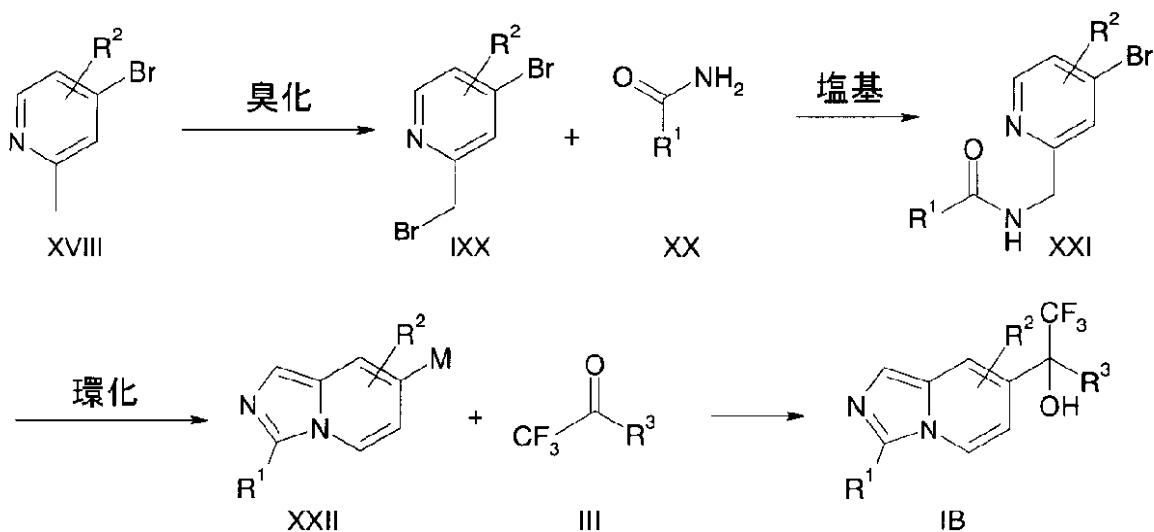
50

の化合物（式中、 R^3 がアザインドールである）を生成する。式(IA)の付加的な類似体はDMF又はDMSOの如き好適な溶媒中でKOH又は水素化ナトリウムの如き好適な塩基の存在下で、ヨードアセトアミドの如きアルキルハライドによるアザインドール(IA)のアルキル化により調製し得る。

【0155】

式(1B)の化合物はスキームIIに概説される方法により調製し得る。

【化61】



10

20

【0156】

スキームIIに示されたように、式(XVIII)のメチルピリジン(2-ブロモ)を四塩化炭素の如き好適な溶媒中で、ベンゾイルペルオキシドの如き過酸化物の存在下でN-プロモスクシンイミドの如き臭化試薬と反応させて、式(IXX)の臭化ベンジルを生成する。式(IXX)の臭化ベンジルをテトラヒドロフランの如き好適な溶媒中で、水素化ナトリウムの如き塩基の存在下で式(XX)のアミドと反応させて、式(XXI)のアミドを生成する。オキシ塩化リンの如き脱水剤を使用して式(XXI)のアミドを環化して式(XXII)のイミダゾ[1,5-a]ピリジンを生成する。式(III)のトリフルオロメチルケトン(エーテル又はTHFの如き好適な溶媒中で有機金属試薬(式(XXIII)の相当するプロミド(MがBrである)から調製された)、例えば、有機リチウム試薬(式中、MがLiである)又はグリニヤール試薬(式中、MがMgBr、MgCl、又はMgIである)と反応させて、式(1B)の化合物を生成する。

30

本発明が更に十分に理解されるために、下記の実施例が示される。これらの実施例は本発明の実施態様を説明する目的のためであり、本発明の範囲を限定すると何ら見なされるべきではない。何とならば、当業者により認められるように、特別な試薬又は条件が個々の化合物について必要とされるように変更し得るからである。使用される出発物質は市販されており、又は市販の物質から当業者により容易に調製される。

(+)-及び(-)鏡像体への分割はキラルHPLC又はキラルセル™ AD-H カラムにより行なわれ、20%のイソプロパノール-ヘキサンで溶離した。

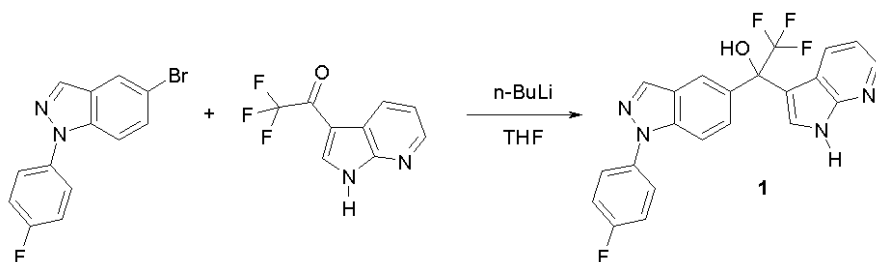
40

【実施例】

【0157】

実施例1: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール

【化62】



【0158】

無水THF5mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール291mg (1.0ミリモル)の冷却(-78) (ドライアイス-アセトン)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウム (n-BuLi) の2.5M溶液0.4mL (1.0ミリモル)を迅速に添加した。直後に、THF3mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノン (J. Org. Chem. 2002, 76, 6226に記載された操作に従って調製した)の冷却(ドライアイス-アセトン浴)溶液を迅速に添加した。その混合物を1時間攪拌し、TLC [酢酸エチル-ヘキサン(1:1)]が両方の出発物質よりも極性の新しい生成物を示した。その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液10mLで希釈し、酢酸エチル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンを使用してサンプルを装填して粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いで酢酸エチル-CH₂Cl₂ (0-30%勾配)で溶離した。カラムからの物質をエーテル-ヘキサン(1:1)から固化し、ハウス真空下で90 で3時間乾燥させ、標題化合物91mg (42%)を得た。MS m/z 427.18 (MH⁺)

10

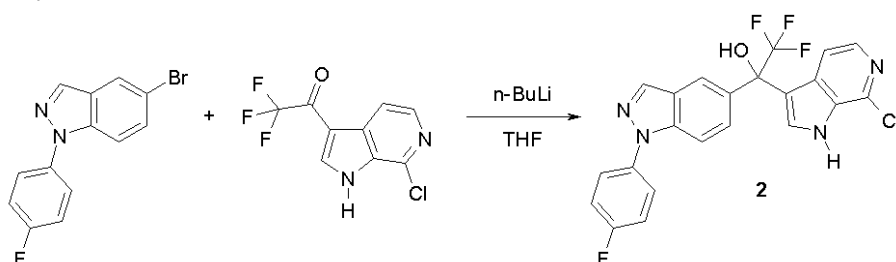
20

J. Org. Chem. 2002, 76, 6226に記載された操作に従って調製された付加的なインドール: 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノン、及び2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノン。

【0159】

実施例2: 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化63】



【0160】

無水THF5mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール490mg (1.68ミリモル)の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中のn-BuLiの2.5M溶液0.69mL (1.73ミリモル)を添加した。その混合物を5分間攪拌し、次いでTHF5mL中の1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノールのナトリウム塩 [室温で鉱油中の60%の水素化ナトリウム83mg (2.08ミリモル)を1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン (J. Org. Chem. 2002, 76, 6226に記載されたように調製した) 374mg (1.50ミリモル)に添加することにより調製した]の冷却(ドライアイス-アセトン)溶液に添加した。冷却浴を除去してその混合物を30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液30mLで希釈し、酢酸エチル25mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水25mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンを使用してサンプルを装填して粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いでジクロロメタン-ヘキサン (50-100%勾配)次いで酢酸エチル-ジクロ

40

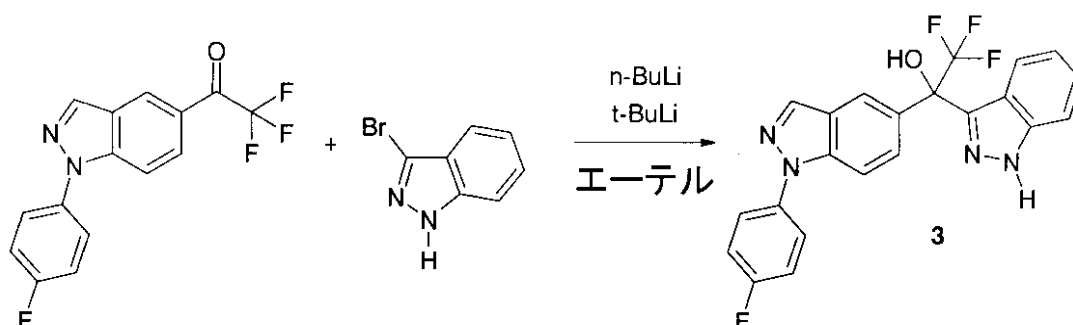
50

ロメタン(0-25%勾配)で溶離して部分精製生成物を得た。第二のカラムをエーテル-ヘキサン(5-50%勾配)で溶離し、続いて物質をエーテル-ヘキサンから固化して標題化合物344mg(49%)を得た。MS m/z 461.25 (MH⁺)

【0161】

実施例3: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール

【化64】



10

【0162】

無水エーテル5mL中の3-ブromo-1H-インダゾール97mg(0.49ミリモル)の冷却(-78℃)溶液に、ヘキサン中のn-BuLiの2.5M溶液195μL(0.49ミリモル)を滴下して添加した。5分後、ペンタン中のtert-BuLiの1.7M溶液590μL(1.0ミリモル)を滴下して添加した。その混合物を15分間攪拌し、次いでエーテル3mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン151mg(0.49ミリモル)の溶液を滴下して添加した。1時間後、その反応を薄層クロマトグラフィー(30%の酢酸エチル-ヘキサン)及びLCMSにより監視した。その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液10mLで希釈し、酢酸エチル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタン-ヘキサン(1:1)を使用してサンプルを装填して粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いでジクロロメタン-ヘキサン(1:1、次いで100:0)、続いて酢酸エチル-ヘキサン(2:8)で溶離した。カラムからの物質をエーテル-ヘキサンですり碎いて標題化合物41mg(19%)を得た。MS m/z 427.20 (MH⁺)

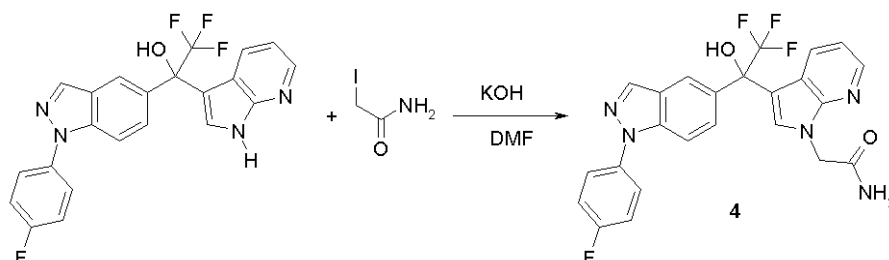
20

30

【0163】

実施例4: 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド

【化65】



40

【0164】

DMF2mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール60mg(0.14ミリモル)の溶液に、粉末KOH21mg(0.27ミリモル)、続いてヨードアセトアミド51mg(0.28ミリモル)を添加した。その混合物を30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチル7mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水7mLずつで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンを使用してサンプルを装填して残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いでジクロロメタン次いで酢酸エチル

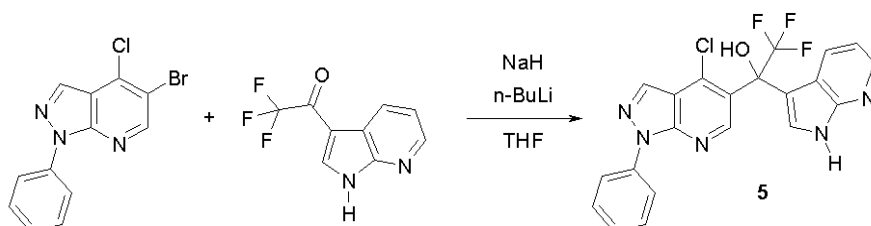
50

で溶離した。カラムからの物質をエーテル-ヘキサンですり碎き、ハウス真空下で80 で2時間乾燥させて標題化合物21mg (30%)を得た。MS m/z 484.28 (MH⁺)

【0165】

実施例5: 1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール

【化66】



10

【0166】

THF10mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール369mg (1.72ミリモル)の冷却(氷浴)溶液に、鉱油中の60%の水素化ナトリウム70mg (1.75ミリモル)を添加し、次いでその混合物を-78 に冷却した。別のフラスコ中で、無水THF10mL中の5-プロモ-4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (Misra, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 2405、及びNakai 著Chem. Pharm. Bull. 2004, 52, 1098に記載された操作に従って調製した) 508mg (1.65ミリモル)の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中のn-BuLiの2.5M溶液670 μL (1.68ミリモル)を添加した。その混合物を5分間攪拌し、次いで2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノールのナトリウム塩に添加した。その反応をTLC [酢酸エチル-ヘキサン(6:4)]により監視し、両方の出発物質よりも極性の新しい生成物を示した。1時間後、その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液30mLで希釈し、酢酸エチル30mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水30mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンを使用してサンプルを装填して粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いで酢酸エチル-ヘキサン(10-50%勾配)で溶離して標題化合物337mg (44%)を得た。エーテルですり碎いて標題化合物85mgを白色の固体として得た。MS m/z 444.38 (MH⁺)

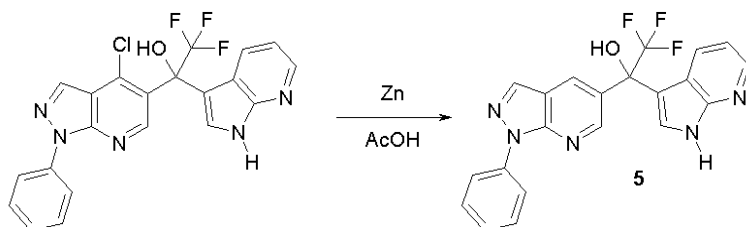
20

【0167】

30

実施例6: 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール

【化67】



40

【0168】

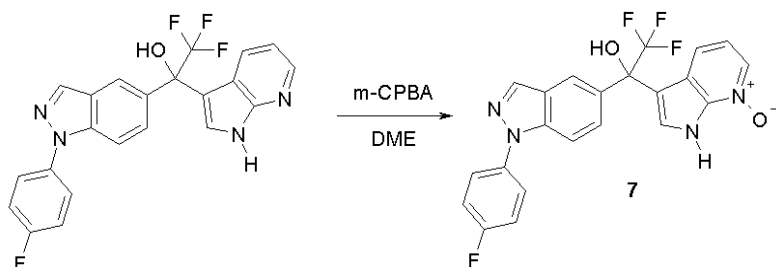
酢酸中の1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール200mg (0.45ミリモル)及び亜鉛粉末185mg (2.83ミリモル)の混合物を30分間にわたって温めて還流した。次いでその混合物を冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル30mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸水溶液15mLずつで2回、食塩水15mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物145mg (78%)を得た。カラムからの物質をエーテル-ヘキサンですり碎いて標題化合物85mgを白色の固体として得た。その固体をハウス真空下で90 次いで110 で乾燥させた。MS m/z 410.30 (MH⁺)、融点137 -141

50

【 0 1 6 9 】

実施例 7： 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール

【 化 6 8 】



10

【 0 1 7 0 】

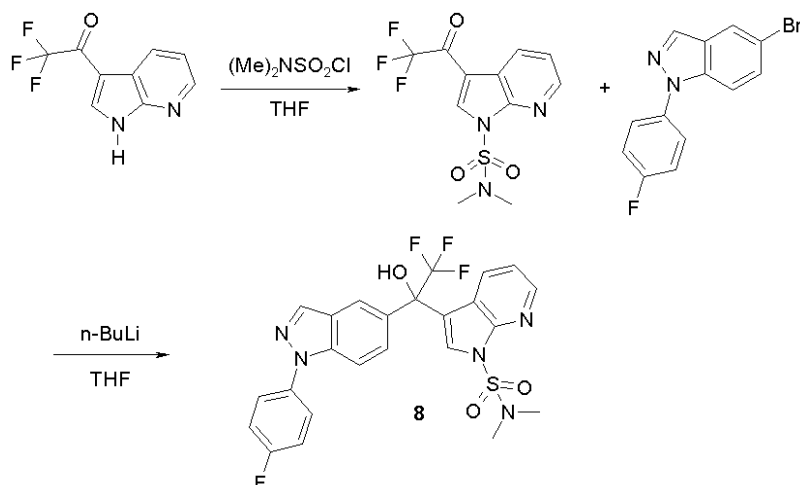
ジクロロメタン中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール55mg (0.13ミリモル)の溶液に、m-クロロ過安息香酸44mg (0.20ミリモル)を添加した。その混合物を2時間攪拌し、得られる固体を濾過により集め、エーテルで洗浄した。その固体を水-メタノール(4:1)に溶解し、炭酸カリウム水溶液で塩基性にし、ホットプレートで温め、窒素の流れの下で濃縮してほぼ乾燥させた。残渣を追加の水で希釈して濁った溶液を生じた。酢酸エチルを添加し(固体が有機相中に存在した)、有機層を窒素の流れの下でホットプレートで濃縮し、固体を水相から集め、水、次いでエーテルで洗浄して標題化合物37mg (64%)を得た。MS m/z 443.21 (MH⁺)

20

【 0 1 7 1 】

実施例 8： 3-(2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキエチル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

【 化 6 9 】



30

【 0 1 7 2 】

DMF2mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノン107mg (0.5ミリモル)の溶液に、鉱油中の60%の水素化ナトリウム、続いてN,N-ジメチルスルファモイルクロリド80mg (0.56ミリモル)を添加した。その混合物を30分間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液10mLで希釈し、酢酸エチル7mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水7mLづつで3回、飽和塩化アンモニウム水溶液7mLづつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルでクロマトグラフィーにかけて、酢酸エチル-ヘキサン(10-100%勾配)で溶離して3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド88mg (54%)を白色の固体として得た。

40

無水THF1mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール80mg (0.27ミリモ

50

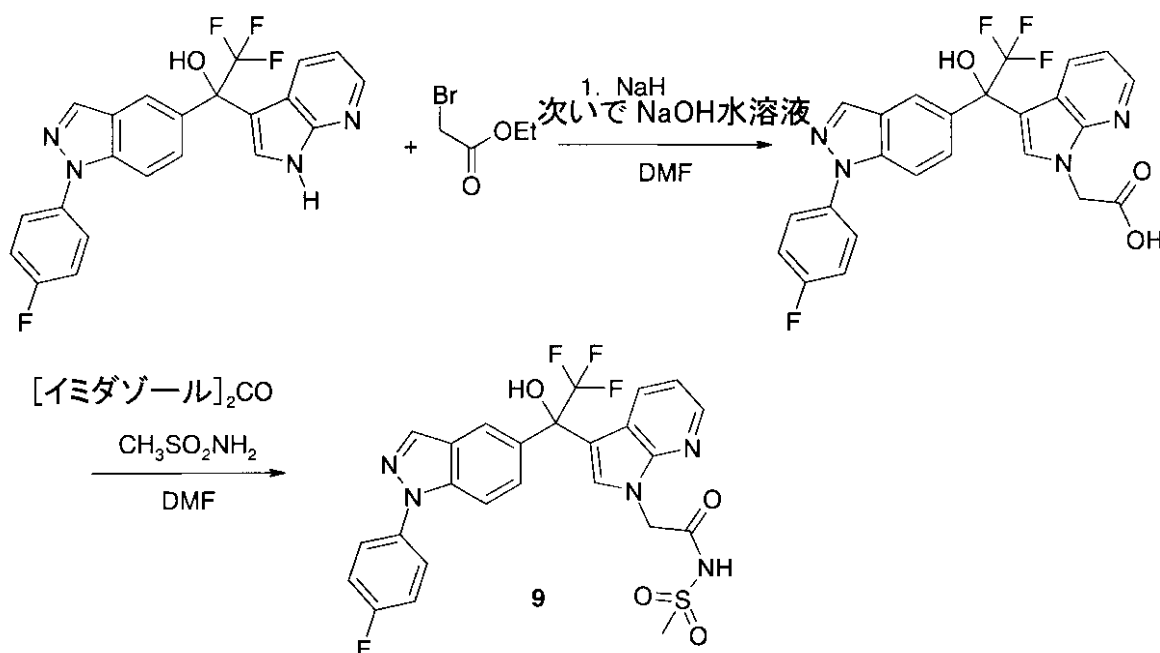
ル)の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中のn-BuLiの2.5M溶液110 μ L (0.28ミリモル)を一度に添加した。次いでこの溶液をTHF3mL中の3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド88mg (0.27ミリモル)の冷却(-78)溶液に添加した。その反応をTLC(酢酸エチル-ヘキサン4:6)により監視した。30分後に、その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液7mLで希釈し、酢酸エチル10mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLづつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけた(分取プレート、2x1mm、酢酸エチル-ヘキサン30:70)。分取プレートからの物質をシリカゲルから酢酸エチルで洗浄し、濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサンですり碎いて標題化合物42mg (28%)を得た。MS m/z 534.22 (MH⁺)

10

【0173】

実施例9: N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド

【化70】



20

30

【0174】

DMF2mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール110.0mg (0.26ミリモル)の溶液に、鉱油中の60%の水素化ナトリウム16mg (0.4ミリモル)、続いてエチルプロモアセテート32 μ L (0.29ミリモル)を添加した。その反応をTLC(酢酸エチル)により監視し、新しい極性生成物を示した。その反応液をメタノールで希釈し、2N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。その混合物を1時間攪拌し、次いでLCMSにより監視し、カルボン酸(M⁺ = 485.30)に相当する質量を示した。その反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液7mLで希釈し、酢酸エチル7mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水7mLづつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸110mg (88%)を得、これを更に精製しないで使用した。

40

DMF3mL中の(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)酢酸107mg (0.22ミリモル)の溶液に、N,N-カルボニルジイミダゾール108mg (0.66ミリモル)を添加した。その混合物を5分間攪拌し、次いでメタンスルホンアミド63mg (0.66ミリモル)を添加した。30分後に、その反応をLCMSにより監視し、出発物質[MS m/z 485.29 (MH⁺)]のみを示した。そ

50

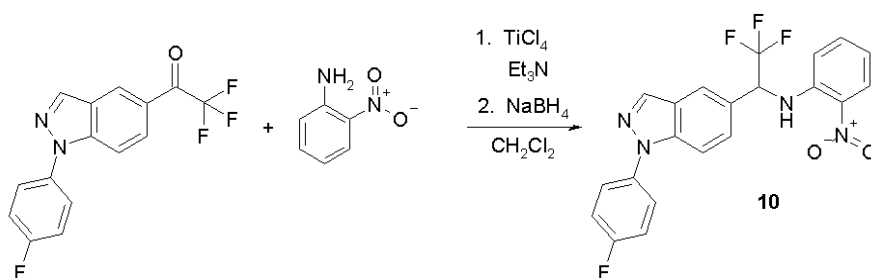
の混合物に水素化ナトリウムを添加し、その混合物を1.5時間攪拌した。その混合物をLCMSにより監視し、所望の生成物[MS m/z 562.37 (MH⁺)]を示した。TLC (酢酸エチル又はメタノール-ジクロロメタン) が新しい生成物を示した。その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチル10mLずつで5回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液7mLずつで2回、食塩水7mLずつで2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ジクロロメタンを使用してサンプルを装填して油状残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、次いでメタノール-ジクロロメタン(1-10%)で溶離して若干の混合画分及びきれいな画分を得た。生成物を含む画分を4個の分取プレート(1mm、メタノール-ジクロロメタン15:85)でクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルから20%のメタノール-ジクロロメタンで溶離して最も極性のバンドを回収した。その物質をエーテル-ヘキサンですり碎いて標題化合物42mg(33%)を黄褐色の固体として得た。MS m/z 562.39 (MH⁺)

10

【0175】

実施例10: (2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン

【化71】



20

【0176】

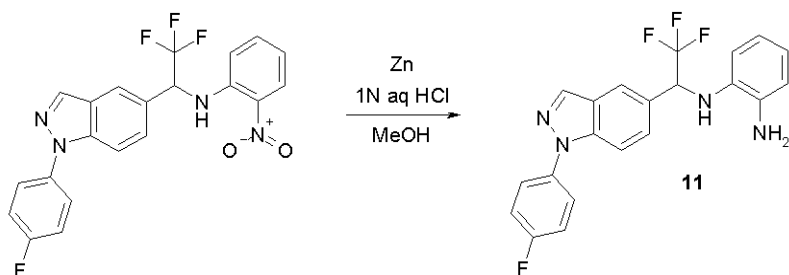
ジクロロメタン5mL中の2-ニトロアニリン134mg(0.97ミリモル)の溶液に、2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン300mg(0.97ミリモル)、トリエチルアミン210μL(2.9ミリモル)、続いてTiCl₄ 500μL(0.5ミリモル)を添加した。その混合物を20時間攪拌し、次いでメタノールで希釈し、続いてホウ水素化ナトリウム40mg(1.0ミリモル)を添加した。1時間後、その混合物を1N NaOH水溶液50mLで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン(0-70%勾配)を使用して粗生成物をコンピラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物220mg(53%)を黄色のフォームとして得た。MS m/z 431 (MH⁺)

30

【0177】

実施例11: N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン

【化72】



40

【0178】

メタノール10mL中の(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン100mg(0.23ミリモル)の溶液に、亜鉛粉末304mg(4.65ミリモル)を添加し、続いて1N HCl水溶液4.65mL(4.65ミリモル)を添加

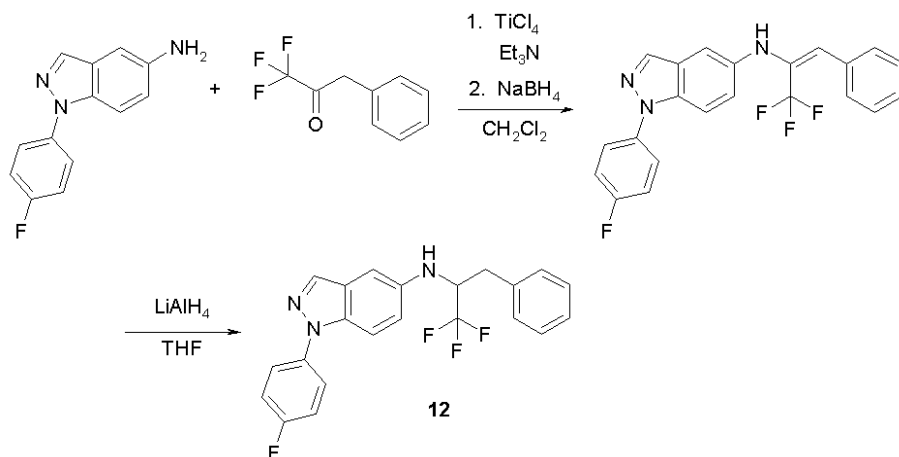
50

した。1時間後、その混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル15mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。10-20%のEtOAc/ヘキサンを使用して残渣を分取TLCにより精製して標題化合物10mg (14%)を白色の固体として得た。MS m/z 401 (MH⁺)

【0179】

実施例12: (1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-アミン

【化73】



【0180】

ジクロロメタン5mL中の1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イルアミン100mg (0.44ミリモル)の溶液に、1,1,1-トリフルオロ-3-フェニルプロパン-2-オン60 μ L (1.04ミリモル)、トリエチルアミン70 μ L (0.97ミリモル)、続いてTiCl₄ 130 μ L (1.02ミリモル)を添加した。その混合物を20時間攪拌し、次いでMeOH、続いてホウ水素化ナトリウム200mg (5.29ミリモル)を添加した。1時間後、その混合物を1N NaOH水溶液50mLで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン(0-70%勾配)を使用して粗物質をコンピュラッシュクロマトグラフィーにより精製して[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-((E)-2-フェニル-1-トリフルオロメチルビニル)アミン70mg (37%)を黄色の固体として得た。

30

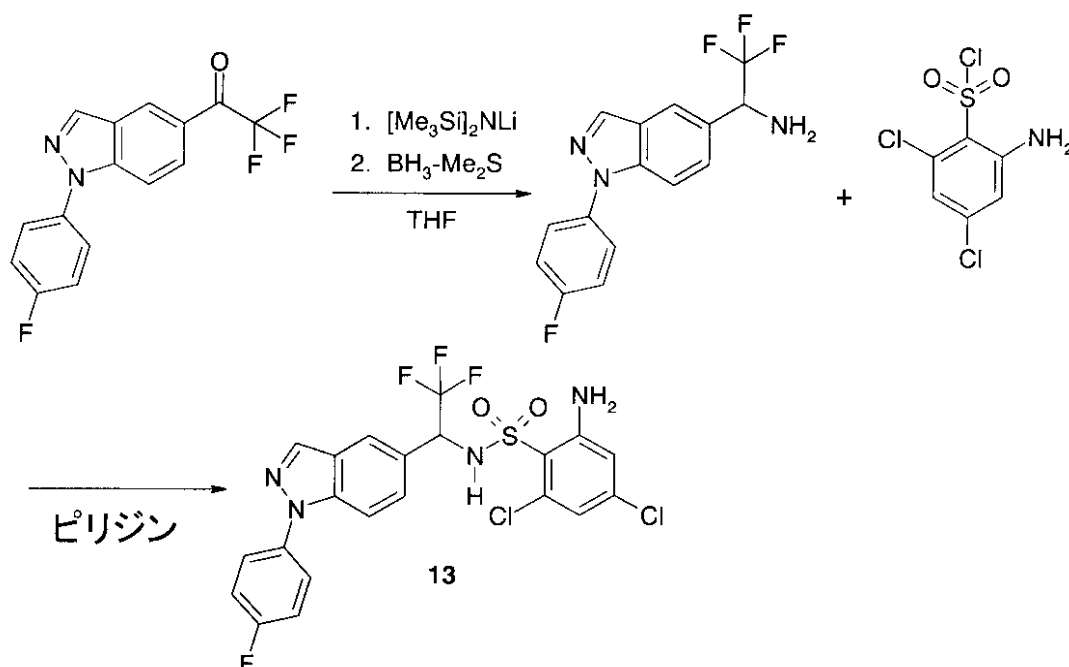
THF中の[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-((E)-2-フェニル-1-トリフルオロメチルビニル)アミン66mg (0.17ミリモル)の溶液に、水素化リチウムアルミニウム10mg (0.26ミリモル)を添加した。その混合物を室温で2時間攪拌し、次いで飽和硫酸ナトリウム水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。100%のジクロロメタンを使用して粗生成物を分取TLCにより精製して標題化合物10mg (7%)を黄色の固体として得た。MS m/z 400 (MH⁺)

【0181】

実施例13: 2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド

40

【化74】



10

【0182】

20

THF中のリチウムビス(トリメチルシリルアミド) 1.1mL (1.1ミリモル)の溶液に、トルエン10mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン300mg (0.97ミリモル)の溶液を数回に分けて10分の期間にわたって添加した。その混合物を室温で30分間攪拌し、次いで BH_3SMe_2 の2M溶液1.0mL (2.0ミリモル)を添加した。1時間後、その混合物を0℃に冷却し、1N NaOH水溶液20mLを添加した。20分後、有機層を分離し、1N NaOH水溶液で2回、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液にジオキサン中のHClの4M溶液2mLを添加した。得られる固体を濾過し、エーテルで洗浄し、真空で乾燥させて2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミン塩酸塩140mg (41%)を無色の粉末として得た。

ピリジン8mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミン塩酸塩60mg (0.19ミリモル)及び2-アミノ-4,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド51mg (0.19ミリモル)の混合物を室温で1時間攪拌し、次いで4時間にわたって65℃で温めた。その混合物を室温に冷却し、1N HCl水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、デカントし、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン(0-60%勾配)を使用して粗物質を最初にコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いでEtOAc-ヘキサン(2:8)を使用して分取TLCにより精製して標題化合物20mg (17%)を無色のフォームとして得た。MS m/z 534 (MH^+)

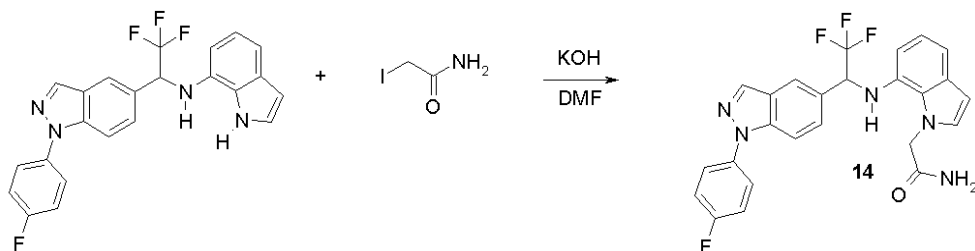
30

【0183】

40

実施例14: 2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド

【化75】



【0184】

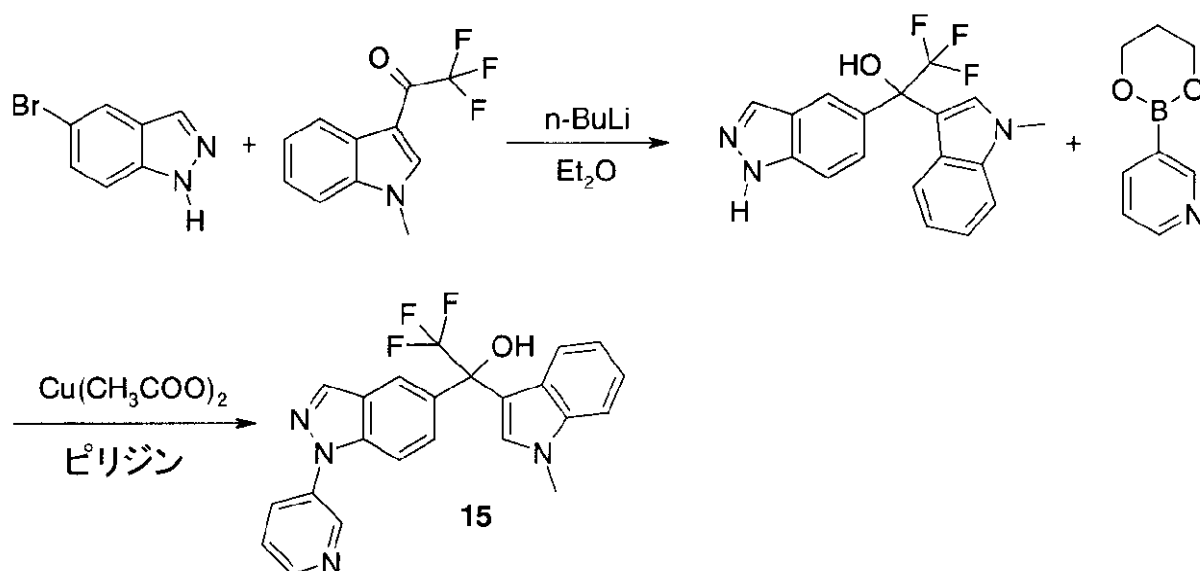
50

DMF5mL中の(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン78mg(0.18ミリモル)の冷却(0)溶液に、粉末KOH15mg(1.09ミリモル)、続いてヨードアセトアミド37mg(1.09ミリモル)を添加した。その混合物を室温で一晩攪拌した。次いでその混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル20mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を、食塩水、飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗物質をシリカカートリッジに装填し、0-60%のEtOAc-ヘキサン(0-60%勾配)を使用してコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物30mg(38%)を無色のフォームとして得た。融点105

【0185】

実施例15: 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール

【化76】



【0186】

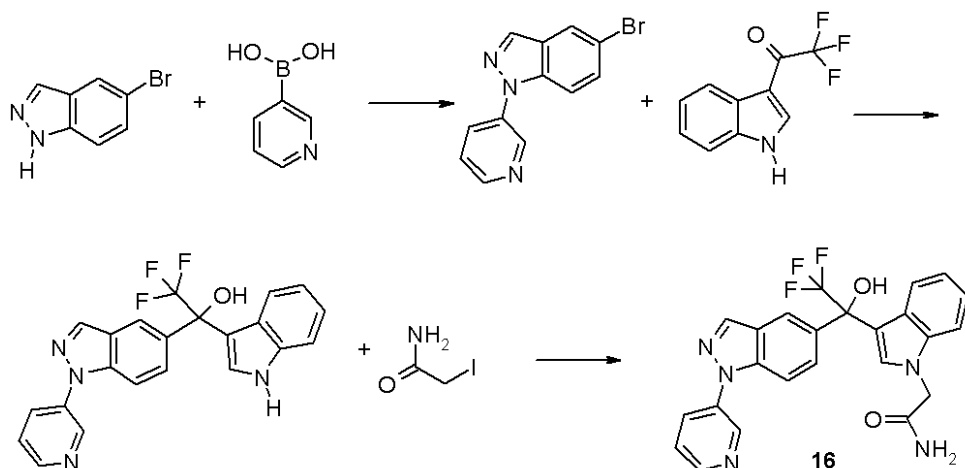
エーテル15mL中の5-プロモインダゾール1.5g(7.61ミリモル)の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの2.5M溶液9.2mL(23.0ミリモル)を添加した。5分後、その冷却浴を除去し、その混合物を室温で6時間攪拌した。その混合物を-78 に冷却し、エーテル-THFの1:1混合物4mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール3.5g(15.4ミリモル)を添加した。その混合物を室温に温めながら一晩攪拌し、次いで塩化アンモニウム水溶液で反応停止し、エーテルで抽出した。有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で除去して残渣を得、0-90%のEtOAc-ヘキサンを使用してこれをコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(生成物が35%のEtOAcで溶離した)、2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール700mg(26%)を淡黄色のフォームとして得た。

乾燥ジクロロメタン中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール70mg(0.20ミリモル)、3-ピリジルボロン酸エステル65mg(1.97ミリモル)、酢酸銅55mg(0.3ミリモル)及びピリジン50 μ Lの混合物を室温で攪拌した。酸素ガスをその溶液に5分間吹き込み、その混合物をシールした管中で攪拌した。その反応をLC-MSにより監視し、3時間で生成物への部分変換を示した。その混合物を一晩にわたって18時間攪拌し、次いで食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルに吸収させ、最初に0-80%のEtOAc-ヘキサン勾配を使用してコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、次いで20%のEtOAc-ヘキサンを使用して分取TLCにより精製した。エーテル-ヘキサンから結晶化して標題化合物20mg(26%)を無色の粉末として得た。

【0187】

実施例16: 2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド

【化77】



10

【0188】

5-プロモインダゾール2.0g (10.15ミリモル)、3-ピリジルボロン酸2.49g (20.30ミリモル)、酢酸銅2.77g (15.25ミリモル)、及びピリジン2.4mLの混合物を乾燥ジクロロメタンに溶解し、室温で撹拌した。酸素ガスをその溶液に3分間吹き込み、その混合物を開放雰囲気中でスクリュートップ反応バイアル中で撹拌した。室温で一夜撹拌した後、その反応をLCMSにより監視し、これは約10-15%の転化率を示した。次いでその混合物を70に温めた。24時間後、その混合物を室温に冷却し、食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空でシリカゲルへと濃縮した。次いで0-70%のEtOAc/ヘキサン勾配を使用して粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製した(生成物が35%のEtOAcで溶離した)。生成物を含む画分を合わせ、真空で濃縮して5-プロモ-1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール0.31g (11%)を得た。

20

無水THF5mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)エタノール241mg (1.13ミリモル)の冷却(-78)溶液に、鉱油中の60%のNaH45mg (1.13ミリモル)を添加した。別のフラスコ中で、n-BuLi 452 μL (1.13ミリモル)をその後にTHF10mL中の5-プロモ-1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール310mg (1.13ミリモル)の冷却(-78)溶液に添加した。1分後、2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)エタノールのナトリウム塩をカニューレによりそのインダゾールアニオンに添加した。1時間後、その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液25mLで希釈し、酢酸エチル15mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLづつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc-ヘキサン(0-70%勾配)を使用して粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール45mg (10%)を無色の固体として得た。

30

DMF5mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール45mg (0.11ミリモル)の冷却(0)溶液に、粉末KOH13mg (0.17ミリモル)、続いてヨードアセトアミド31mg (0.17ミリモル)を添加した。その混合物を室温で一夜撹拌し、氷水に注ぎ、酢酸エチル20mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲルに吸収させ、EtOAc/ヘキサン(0-80%勾配、生成物が40%のEtOAcで溶離した)を使用してコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製して無色のフィルムを得た。カラムからの物質をEtOAc-ヘキサンから結晶化して標題化合物20mg (39%)を無色の粉末として得た。

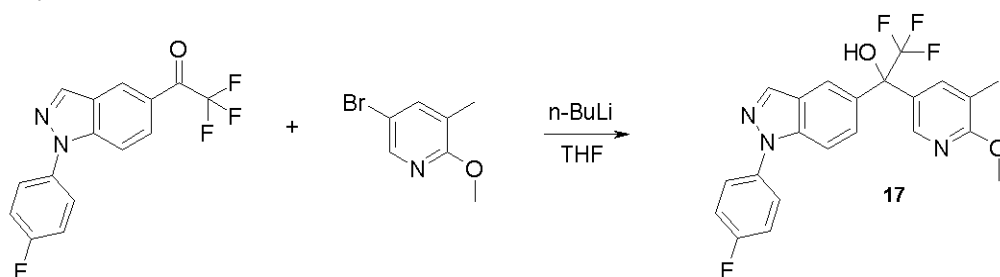
40

【0189】

実施例17: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチル-6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール

50

【化78】



【0190】

10

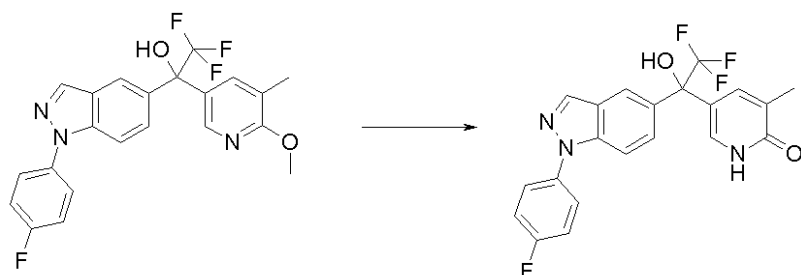
THF2mL中の5-ブromo-3-メチル-2-メトキシピリジン(1.56ミリモル)の冷却(-78)溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中の2.5M溶液からの1.71ミリモル)を滴下して添加した。その混合物を30分間攪拌し、次いでTHF3mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン(1.39ミリモル)を添加した。30分後、その混合物をエーテルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液で反応停止した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で除去して残渣を得、酢酸エチル-ヘキサンを使用してこれをコンビフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して標題化合物を得た。

【0191】

20

実施例18: 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン

【化79】



30

【0192】

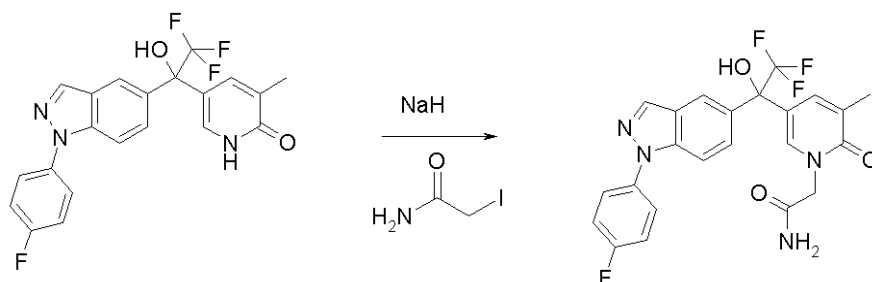
2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチル-6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール(0.679ミリモル)及びピリジニウム塩酸塩(6.79ミリモル)の混合物をシールした管中で20分間にわたって125 で温め、室温に冷却し、エーテル及び水で希釈した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で除去し、残渣を石油エーテルですり碎いて標題化合物を得た。

【0193】

実施例19: 3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド

【化80】

40



【0194】

50

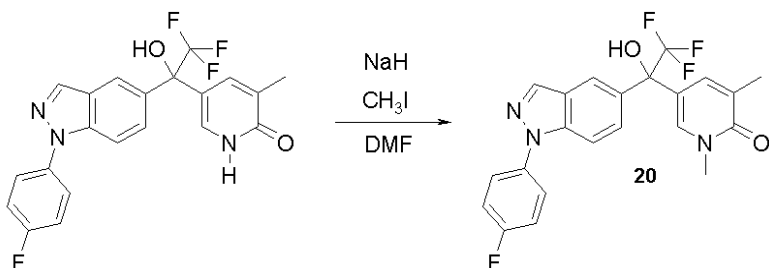
DMF1mL中の3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾ

ール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン (0.17ミリモル) の溶液に、NaH (0.19ミリモル; 油中60%の懸濁液) を数回で添加した。1時間後、ヨードアセトアミド (0.17ミリモル) を添加した。その混合物を一夜攪拌し、エーテル及び水で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空中で除去し、酢酸エチル中2%のメタノールを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮して標題化合物0.078ミリモルを得た。融点123 -125

【0195】

実施例20: 1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン

【化81】



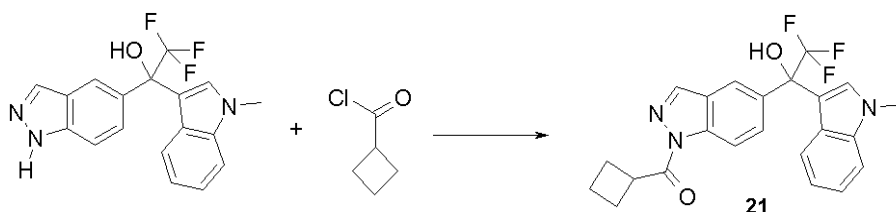
【0196】

DMF1mL中の3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン (0.184ミリモル) の溶液に、NaH (0.221ミリモル; 油中60%の懸濁液) を数回で添加した。1時間後、ヨードメタン (0.20ミリモル) を添加した。1時間後、その混合物を水で希釈し、固体を濾過により集め、水洗し、乾燥させた。酢酸エチル中の25%のヘキサンを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮して標題化合物 (0.051ミリモル) を得た。融点>200

【0197】

実施例21: シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン

【化82】



【0198】

ピリジン1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール (0.122ミリモル) 及びシクロブタンカルボニルクロリド (0.159ミリモル) の混合物を100 で1.5時間加熱し、室温に冷却し、エーテル及び水で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空中で除去し、ヘキサン中の25%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空中で濃縮して標題化合物0.091ミリモルを得た。融点79 -81

【0199】

実施例22: フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン

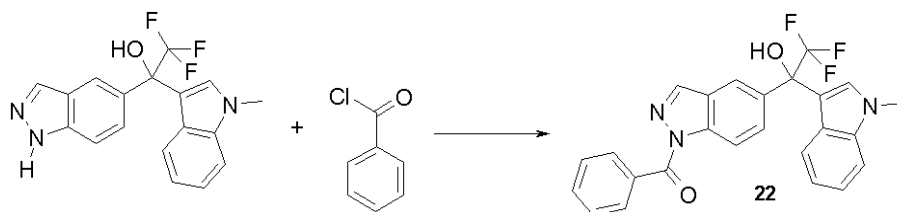
10

20

30

40

【化 8 3】



【 0 2 0 0】

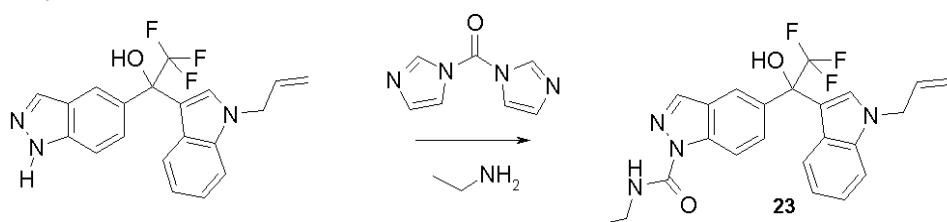
ピリジン1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.162ミリモル)及び塩化ベンゾイル(0.324ミリモル)の混合物を100 で加熱した。2時間後、その混合物を室温に冷却し、エーテル及び水で希釈した。有機層をHCl水溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で除去し、ヘキサン中の33%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して標題化合物0.093ミリモルを得た。融点102 -103

10

【 0 2 0 1】

実施例23: 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルアミド

【化 8 4】



20

【 0 2 0 2】

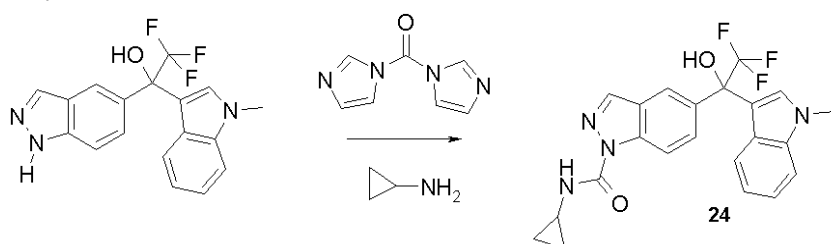
ピリジン1mL中のカルボニルジイミダゾール(0.282ミリモル)の溶液に、エチルアミン(0.282ミリモル; THF中2.0M)を滴下して添加した。その混合物を5時間攪拌し、次いで2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.189ミリモル)を添加した。その混合物をシールした管中で100 で16時間加熱した。揮発物を除去して残渣を得、ヘキサン中の33%の酢酸エチルを使用してこれをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して標題化合物(0.045ミリモル)を得た。融点162 -164

30

【 0 2 0 3】

実施例24: 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルアミド

【化 8 5】



40

【 0 2 0 4】

ピリジン3mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.437ミリモル)及びカルボニルジイミダゾール(0.546ミリモル)の混合物を85 で10時間加熱し、室温に冷却した。イミダゾール-1-イル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノンの溶液を精製しないで先に進めた。

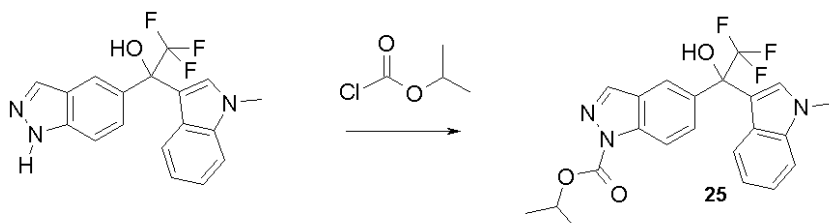
50

ピリジン1mL中のイミダゾール-1-イル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン(0.145ミリモル)の溶液に、シクロプロピルアミン(1.45ミリモル)を添加した。その混合物を一夜攪拌し、エーテルで希釈し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で除去し、ヘキサン中の33%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して標題化合物を得た。融点116 -118

【0205】

実施例25: 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル

【化86】



10

【0206】

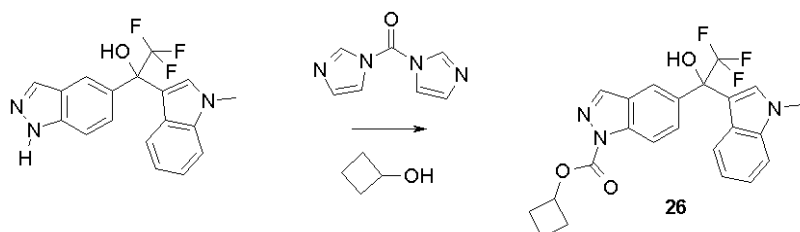
ピリジン1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.165ミリモル)及びイソプロピルクロロホルメート(トルエン中1.0M溶液からの0.49ミリモル)の混合物を85 で10時間加熱し、室温に冷却し、エーテル及び水で希釈した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発物を真空で濃縮し、ヘキサン中の33%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して所望の化合物0.069ミリモルを得た。融点105 -106

20

【0207】

実施例26: 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロブチルエステル

【化87】



30

【0208】

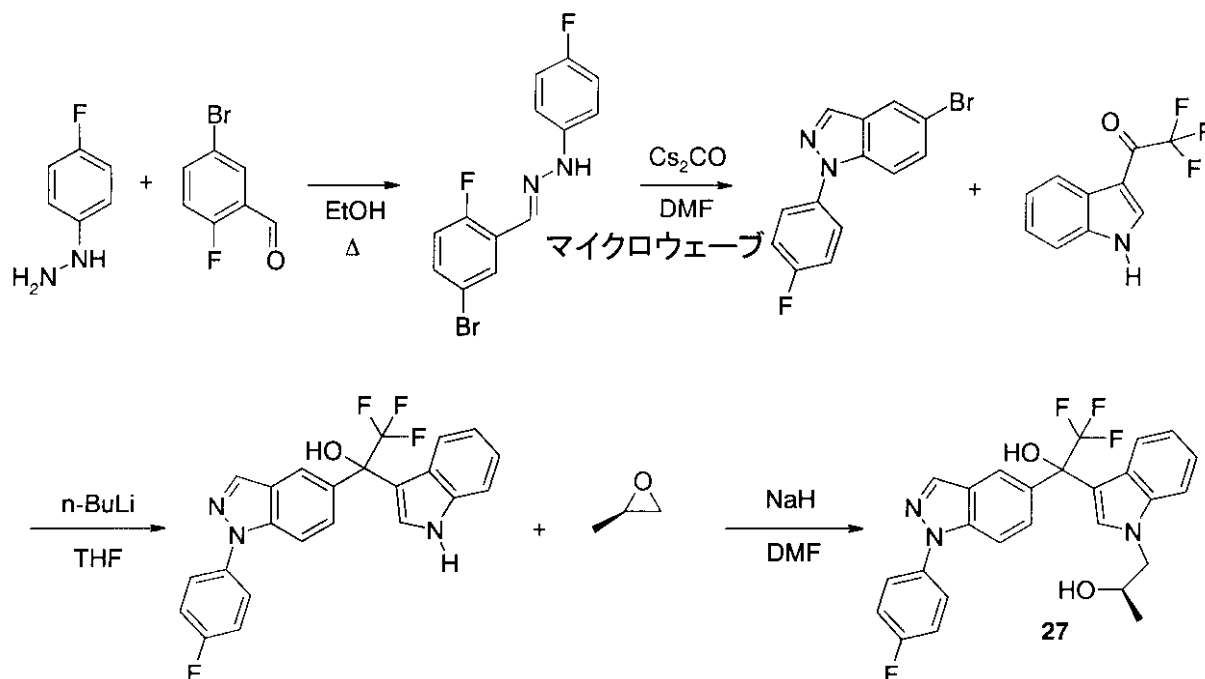
ピリジン1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インダゾール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール(0.142ミリモル)及びカルボニルジイミダゾール(0.185ミリモル)の混合物を80 で10時間加熱し、室温に冷却し、シクロブタノール(1.4ミリモル)を添加した。その混合物を一夜攪拌した。揮発物を除去し、ヘキサン中の33%の酢酸エチルを使用して残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物に富む画分を真空で濃縮して所望の化合物0.076ミリモルを得た。融点82 -84

40

【0209】

実施例27: (R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール

【化 8 8】



10

20

【0210】

1000mLの丸底フラスコに、4-フルオロフェニルヒドラジン20.0g (123ミリモル) 及び5-プロモ-2-フルオロベンズアルデヒド28.4g (140ミリモル) 並びにEtOH400mLを仕込み、90で温めた。2時間後、その混合物を室温に冷却し、次いで水200mLで希釈し、濾過した。次いでその固体をEtOAcに溶解し、食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルのパッドに通してN-[1-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)メス(meth)-(E)-イリデン]-N'-(4-フルオロフェニル)ヒドラジン37g (97%)を得た。MS m/z 312.11 (MH⁺)

30

30mLのマイクロウェーブバイアルにN-[1-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)メス-(E)-イリデン]-N'-(4-フルオロフェニル)ヒドラジン3.00g (9.642ミリモル) 及び炭酸セシウム3.14g (9.64ミリモル) 並びにDMSO 10mLを仕込み、シールした。その混合物をマイクロウェーブ中で15分間にわたって220で温め、冷却し、室温で開放した。その混合物を水10mLで希釈し、EtOAc20mLで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルに吸収させ、シリカパッドに通し、50%のEtOAc-ヘキサンで溶離した。パッドからの部分精製された物質をMeOHですり碎き、濾過により集め、乾燥させて5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール2.8g (99.7%)を得た。MS m/z 279.11 (MH⁺)

【0211】

無水THF10mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール2.67g (9.20ミリモル) の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの2.5M溶液7.36mL (18.40ミリモル)、続いて一度にTHF5mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)エタノン1.00g (4.69ミリモル) の溶液を添加した。次いでその反応液を-78で30分間撹拌し、水5mLで反応停止した。その混合物を室温に温め、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%-40%の酢酸エチル)により精製した。主要画分を合わせ、濃縮して2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インドール-3-イル)エタノール978mgを得た。MS m/z 426.39 (MH⁺)

40

THF中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インドール-3-イル)エタノール100mg (0.23ミリモル) の室温溶液に、鉱油中の60%のNaH20.0mg (0.50ミリモル) を添加した。水素発生が停止した後、(R)-(+)-プロピレン

50

オキサイド14.5mg (0.25ミリモル)を添加した。次いでその反応液を5時間にわたって60
で温めた。次いでその反応液を室温に冷却し、水で希釈し、エーテルで抽出した。合わ
せた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。粗
残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の20%-40%の酢酸エチル)により精
製した。主要画分を合わせ、濃縮して標題化合物53mg(46.6%)を得た。MS m/z 484.47
(MH⁺)

下記の付加的な化合物を実施例27に記載された方法と同様の方法により調製した。

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-
1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テト
ラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モ
ルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

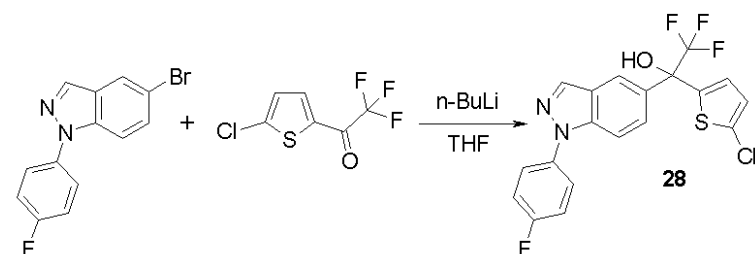
1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオ
ロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 及び

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロ
パン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール。

【0212】

実施例28: 1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェ
ニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化89】



【0213】

THF中の5-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール1.5g(5.0ミリモル)の冷
却(-78) 攪拌溶液に、n-ブチルリチウム2.0mL(5.0ミリモル)を滴下して添加し、続
いて2-クロロ-5-トリフルオロアセチルチオフェン1.0g(4.6ミリモル)を一度に添加した
。30分後、その混合物を水10mLで希釈し、室温に温め、酢酸エチルで抽出した。合わせた
有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘ
キサン(勾配10-30%)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して
標題化合物300mg(15.5%)を得た。MS m/z 427.82 (MH⁺)

下記の付加的な化合物を実施例28に記載された方法と同様の方法により調製した。

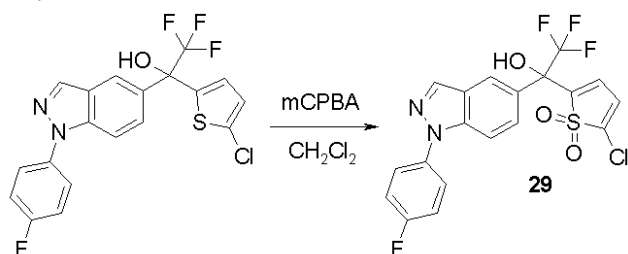
2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチル
チオフェン-2-イル)エタノール; 及び

1-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオ
ロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール。

【0214】

実施例29: 1-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-1H-1,6-チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ
-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化90】



【0215】

CH₂Cl₂ 5mL中の1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール100mg (0.2ミリモル)の室温の溶液に、m-クロロ過安息香酸100mg (0.5ミリモル)を添加した。3時間後、その反応液を水5mLで希釈し、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル(10-30%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物14mg (13%)を得た。MS m/z 459.82 (MH⁺)

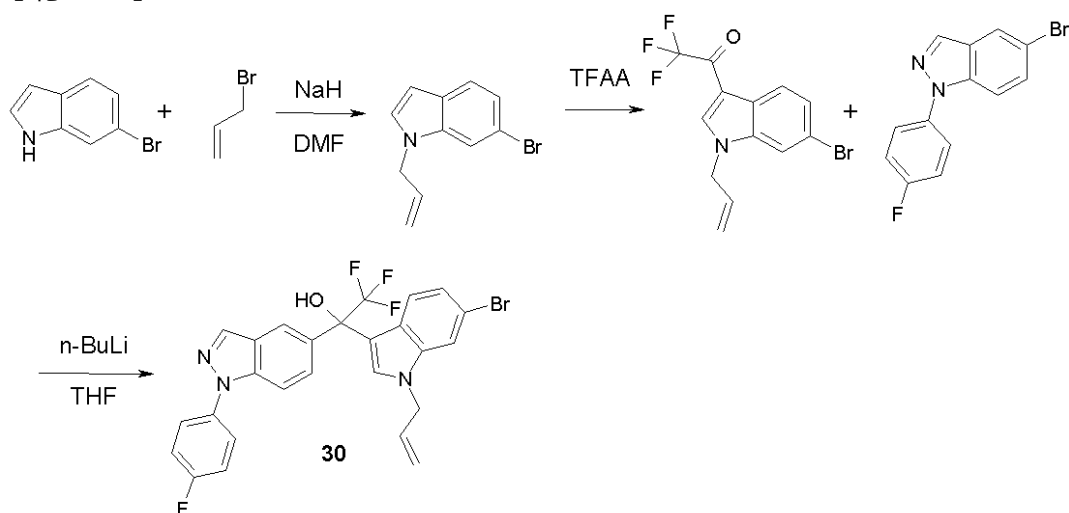
10

【0216】

実施例30: 1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化91】

20



30

【0217】

DMF中の6-プロモインドール10.0g (51.0ミリモル)の室温の溶液に、鉱油中の60%のNaH1.4g (58.0ミリモル)を添加した。水素の発生が一旦停止すると、臭化アリルを添加した。2時間後、その反応を水で停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して1-アリル-6-プロモ-1H-インドール11.8g (98%)を得た。MS m/z 237.11 (MH⁺)

40

THF中の1-アリル-6-プロモ-1H-インドール11.8g (0.05ミリモル)の室温の溶液に、無水トリフルオロ酢酸10gを添加した。4時間後、その反応液をで希釈し、得られる固体を濾過により集めて[1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン16.6g (100%)]を得た。MS m/z 333.11 (MH⁺)

無水THF中の1-アリル-6-プロモ-1H-インドール0.9g (3.1ミリモル)の冷却(-78)溶液に、n-ブチルリチウムの2.5M溶液1.3mL (3.2ミリモル)を一度に添加し、続いてTHF5mL中の1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン1.0g (3.0ミリモル)の冷却(-78)溶液を一度に添加した。30分後、その混合物を水5mLで反応停止し、室温に温め、食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン(0-30%勾配)を

50

使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物0.5g (32%) を得た。MS m/z 545.34 (MH⁺)

下記の付加的な化合物を実施例30に記載された方法と同様の方法により調製した。

1-(6-プロモ-1-ブト(but)-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 及び

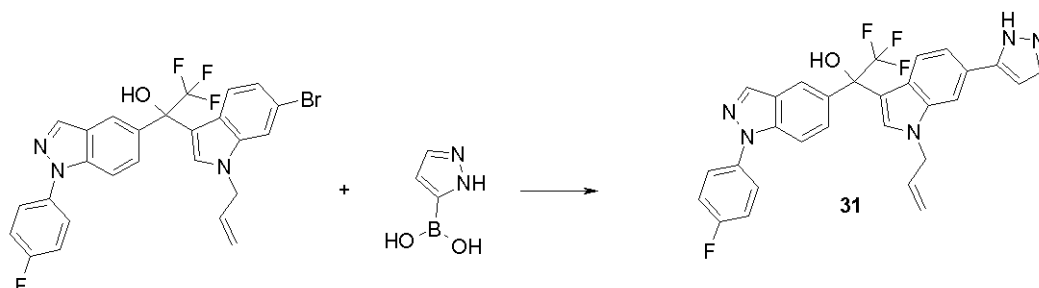
1-(1-ブト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール。

【0218】

実施例31: 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

10

【化92】



【0219】

20

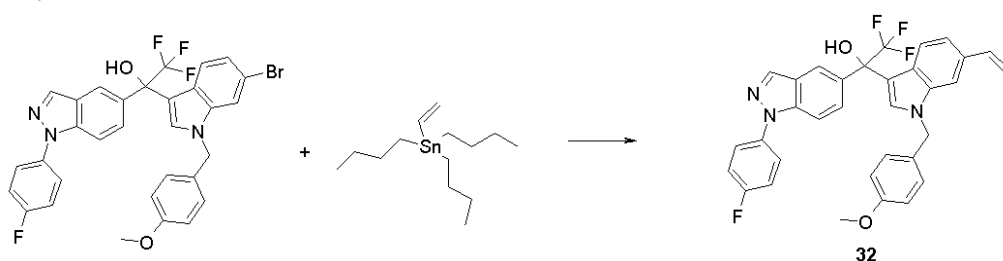
10mLのマイクロウェーブ管に、1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール100.0mg (0.18ミリモル)、1H-ピラゾール-5-ボロン酸40.3mg (0.36ミリモル)、炭酸ナトリウム57.0mg (0.53ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム23.1mg (0.02ミリモル)、及びDMF4mLを仕込み、マイクロウェーブ中で120 で2.5時間撹拌した。次いでその混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン(30-80%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。主要画分を合わせ、真空で濃縮して標題化合物35.0mg (36%) を得た。MS m/z 532.5 (MH⁺)

30

【0220】

実施例32: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール

【化93】



40

【0221】

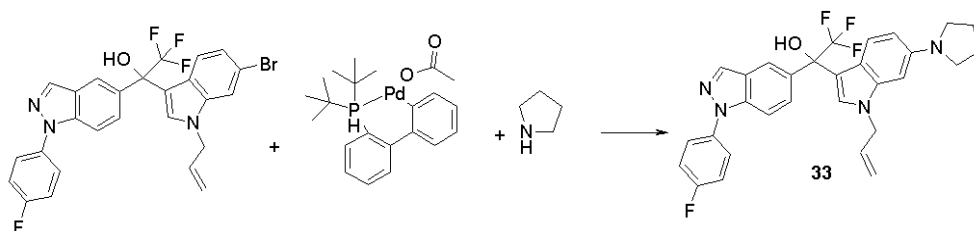
トルエン中の1-[6-プロモ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール0.25g (0.4ミリモル)の室温の溶液に、トリ-n-ブチル(ビニル)スズ0.13g (0.4ミリモル)を添加した。15分後、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)Pd(II)3.0mgを添加し、その反応液を100 に温め、一夜撹拌した。次いでその混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)フィルター助剤のパッドにより濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン(5-20%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物0.1g (44%) を得た。MS m/z 572.6 (MH⁺)

50

【0222】

実施例33: 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化94】



10

【0223】

ジオキサン10mL中の1-(1-アリル-6-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール0.1g (0.18ミリモル)、ピロリジン28.0mg (0.4ミリモル)、Pd触媒 (Org. Lett. 2003 14 2413-2415に記載された操作に従って調製した) 5.0mg、及びナトリウムtert-ブトキシド35.0mg (0.36ミリモル)の混合物を90 で温めた。2時間後、その混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)フィルター助剤により濾過し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル(30-80%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。主要画分を合わせ、真空で濃縮して標題化合物21.0mg (21.4%)を得た。MS m/z 534.5 (MH⁺)

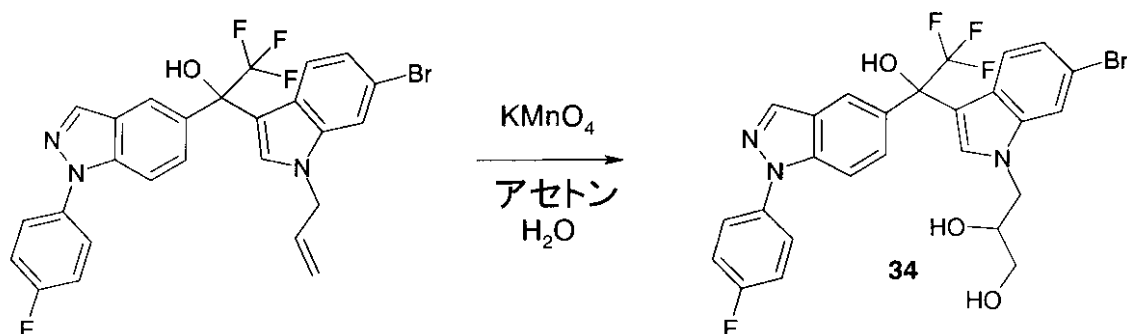
20

下記の付加的な化合物を実施例33に記載された方法と同様の方法により調製した: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル]エタノール。

【0224】

実施例34: 3-(6-ブロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化95】



30

【0225】

アセトン-H₂O(3:1)中の1-(1-アリル-6-ブロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール0.3g (0.5ミリモル)の冷却(0)溶液に、アセトン-H₂Oの3:1混合物5mL中のKMnO₄ 93.2mg (0.6ミリモル)を滴下して添加した。2時間後、その反応液を濾過し、溶媒を真空で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で濃縮した。残渣をHPLC (TFAで緩衝された5-100%のCH₃CN-水)により精製した。そのカラムからの物質を真空で濃縮してアセトニトリルを除去した。水層を塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物60mg (23%)を得た。MS m/z 579.35 (MH⁺)

40

下記の付加的な化合物を実施例34に記載された方法と同様の方法により調製した。

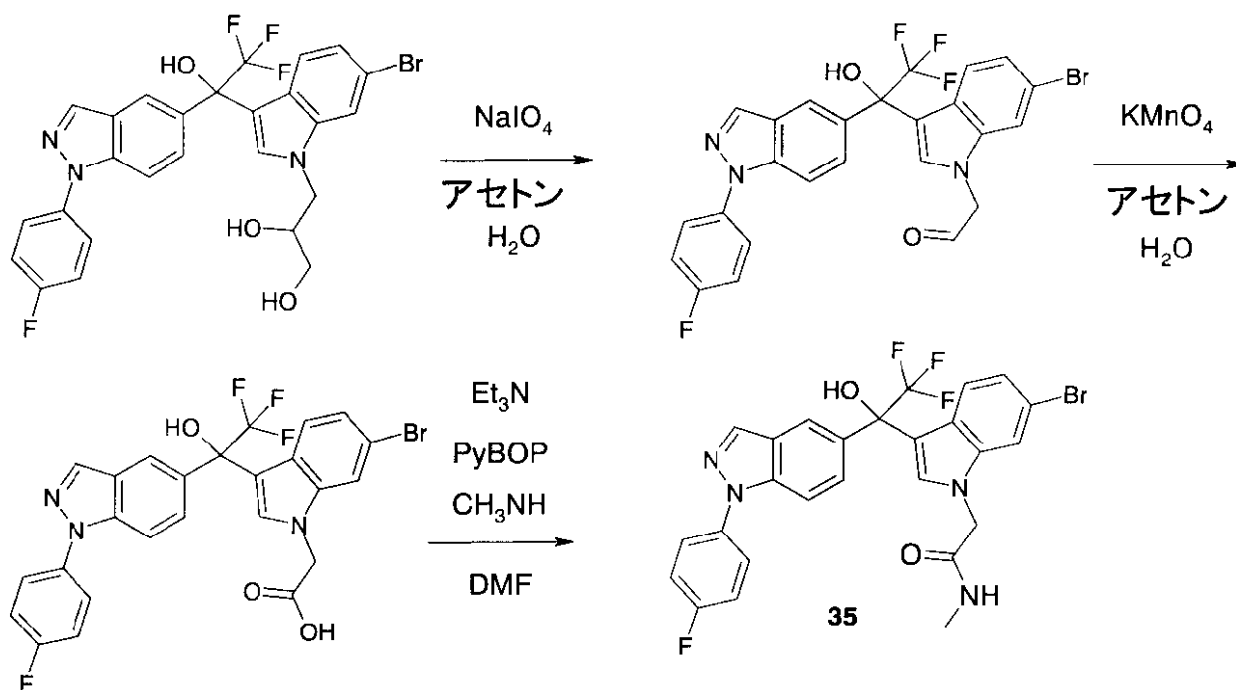
50

3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール; 及び
 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール。

【0226】

実施例35: 2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド
 【化96】

10



20

30

【0227】

アセトン-H₂O(3:1)中の3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール75mg(0.13ミリモル)の室温の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム34.2mg(0.16ミリモル)を添加した。2時間後、その混合物を真空で濃縮した。残渣を塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)アセトアルデヒド60mg(71%)を得た。MS m/z 547.31 (MH⁺)

40

アセトン-H₂O(3:1)中の6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)アセトアルデヒド60.0mg(0.11ミリモル)の室温の溶液に、KMnO₄ 37.9mg(0.24ミリモル)を添加した。2時間後、その混合物を濾過し、固体を酢酸エチルで洗浄し、真空で濃縮した。残渣を水、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸61.0mg(96%)を得た。MS m/z 563.31 (MH⁺)

【0228】

50

DMF1mL中の(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸135mg(0.24ミリモル)の室温の溶液に、トリエチルアミン121mg(1.2ミリモル)、続いてベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)210mg(0.40ミリモル)を添加した。5分後、メチルアミン162mg(2.4ミリモル)を添加した。その混合物を一夜攪拌し、濾過し、0.1%のTFAで緩衝されたCH₃CN-水(5-90%勾配)を使用してHPLCにより精製した。カラムからの物質を濃縮してCH₃CNを除去した。得られる水性部分を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物20.0mg(15%)を得た。LCMS [M+H] = 576.35

下記の付加的な化合物を実施例35に記載された方法と同様の方法により調製した。

10

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド; 及び

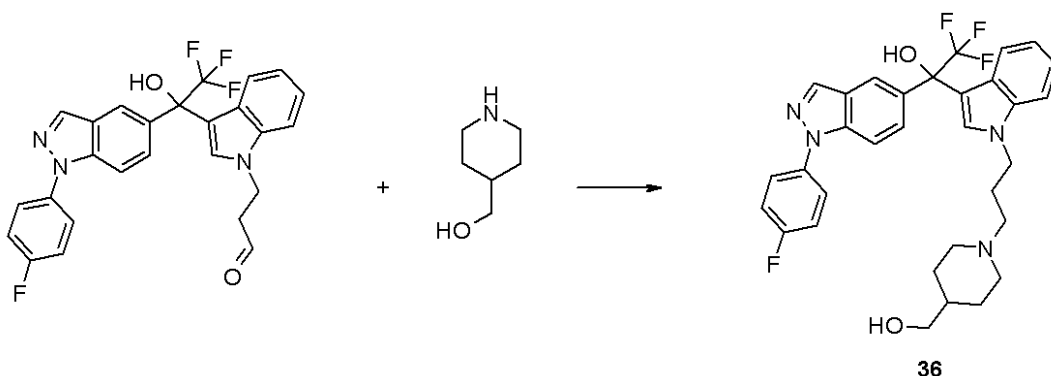
N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド。

【0229】

実施例36: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール

20

【化97】



30

【0230】

ジクロロエタン中の3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアルデヒド(実施例34及び35に記載された方法に従って調製した)100mg(0.21ミリモル)の冷却(0)溶液に、酢酸160mg(2.6ミリモル)及び4-ピペリジンメタノール300mg(2.6ミリモル)を添加した。その溶液を室温に温め、30分間攪拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム0.1g(0.5ミリモル)を添加した。その溶液を室温で一夜攪拌した。その反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水層を分離し、有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して標題化合物42mg(34.8%)を得た。MS m/z 581.6 (MH⁺)

40

下記の付加的な化合物を実施例36に記載された方法と同様の方法により調製した。

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;

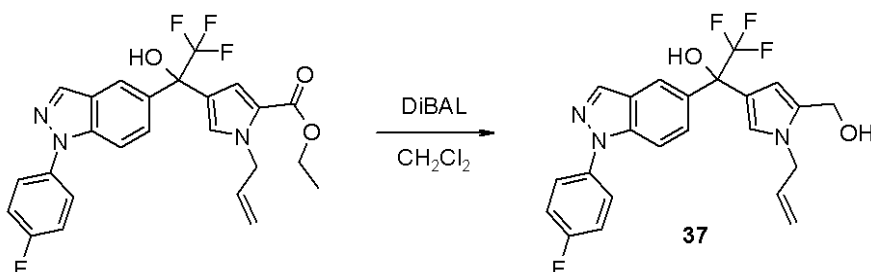
50

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール; 及び
 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール。

【0231】

実施例37: 1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化98】



10

【0232】

無水 CH_2Cl_2 中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル250mg (0.51ミリモル)の冷却(0)溶液に、 CH_2Cl_2 中の水素化ジイソブチルアルミニウムの1M溶液1.5mL (1.5ミリモル)を添加した。その反応液を温めて還流し、一夜攪拌した。その反応液を室温に冷却し、1N HCl水溶液100mLに注ぎ、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。0.1%のTFAで緩衝された $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (5-90% 勾配)を使用して残渣をHPLCにより精製した。カラムからの画分を真空で濃縮して CH_3CN を除去し、次いで得られる水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空で濃縮して標題化合物8.0mg (4%)を得た。MS m/z 446.41 (MH^+)

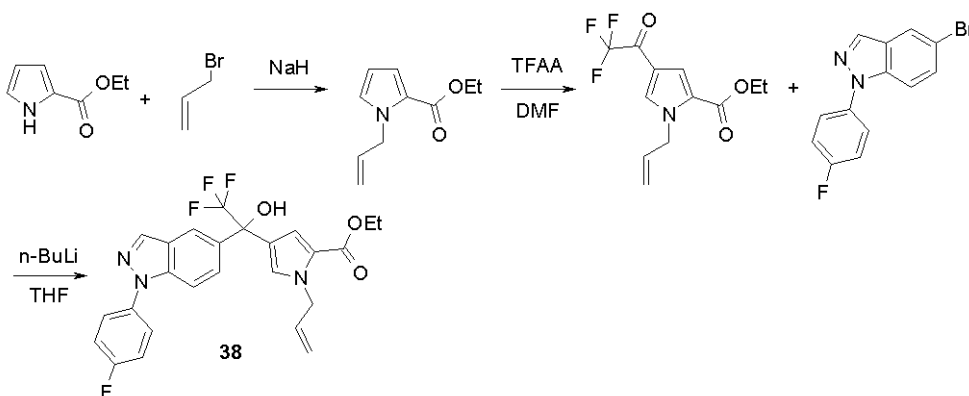
20

30

【0233】

実施例38: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル

【化99】



40

【0234】

DMF100mL中のエチル 2-ピロロカルボキシレート (10.0g、71.9ミリモル)の冷却(0)溶液に、NaH (鋳油中60%、4.3g、107.8ミリモル)を数回に分けて添加した。水素発生が一旦停止すると、臭化アリル (7.3ml、121.0ミリモル)を添加し、反応液を室温に温めた。2時間後、その混合物を水400mLに注ぎ、 Et_2O で抽出した。合わせた有機層を乾燥さ

50

せ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0-10%のEtOAc-ヘキサン）により精製した。主要画分を合わせ、真空で濃縮して1-アリル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル12.5g（97%）を黄色の油として得た。

上記操作を使用して、1-アリル-1H-ピロール-2-カルボニトリルを2-シアノピロールから定量的収率で調製した。

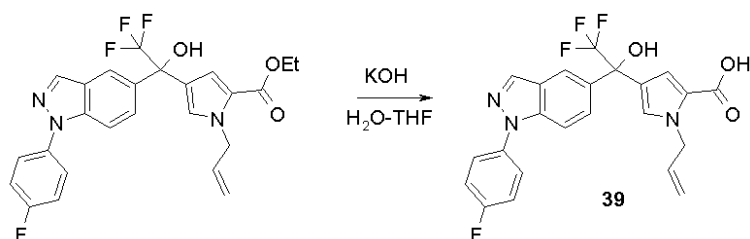
1-アリル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル（2.0g、11.2ミリモル）及びDMF10 mLを仕込んだ50mLのフラスコに、無水トリフルオロ酢酸（2.3mL、16.7ミリモル）を添加した。その混合物を70℃で温めた。48時間後、その反応液を水300mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（10%のEtOAc/ヘキサン）により精製して所望の1-アリル-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル1.74g（57%）を黄色の油として得、これを更に精製しないで使用した。

THF20mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール（2.0g、6.8ミリモル、1.2当量）の冷却（-78℃）溶液に、n-BuLi（2.5mL、6.2ミリモル、1.1当量）、続いてTHF3mL中の1-アリル-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル（1.6g、5.7ミリモル、1.0当量）の冷却（-78℃）溶液を一度に添加した。30分後、その混合物を水で反応停止し、室温に温め、食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（5-30%のEtOAc-ヘキサン）により精製して標題化合物890mg（32%）を淡オレンジ色の固体として得た。MS m/z 488.30 (MH⁺)

【0235】

実施例39: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸

【化100】



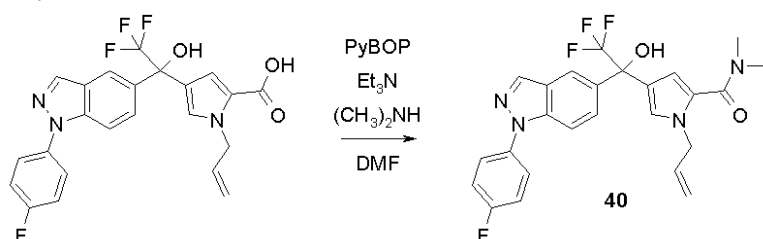
【0236】

EtOH5mL及び3M NaOH30mL中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル（728mg、1.5ミリモル）の混合物を室温で撹拌した。18時間後、その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物660mg（96%）をベージュ色の固体として得た。MS m/z 460.25 (MH⁺)

【0237】

実施例40: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド

【化101】



【0238】

10

20

30

40

50

DMF10ml中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(400mg、0.87ミリモル、1当量)の溶液に、トリエチルアミン0.22mL(1.7ミリモル、2当量)及びPyBOP(500mg、0.96ミリモル、1.1当量)、続いてジメチルアミン(THF中2M、1.3mL、2.6ミリモル、3当量)を添加した。18時間後、その混合物を食塩水50mL及び水50mLで希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン(10-60%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物354mg(84%)を白色の固体として得た。MS m/z 487.29 (MH⁺)

下記の付加的な化合物を実施例40に記載された方法と同様の方法により調製した。

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)モルホリン-4-イル-メタノン [MS m/z 529.04 (MH⁺)];

10

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド [(MS m/z 459.42 (MH⁺))];

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド [MS m/z 498.28 (MH⁺)];

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸カルバモイルメチルアミド [MS m/z 516.18 (MH⁺)]; 及び

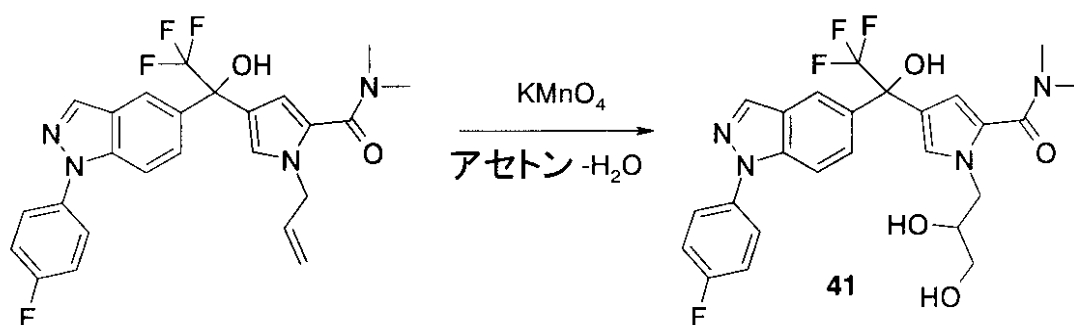
20

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド [MS m/z 473.42 (MH⁺)];

【0239】

実施例41: 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド

【化102】



30

【0240】

アセトン9mL及び水3mL中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド(352mg、0.72ミリモル、1当量)の冷却(0)溶液に、アセトン3mL及び水1mL中のKMnO₄の溶液を添加した。氷浴を除去し、反応液を室温に温めた。2時間後、その混合物をセライト(登録商標)フィルター助剤により濾過し、濾過ケーキをアセトンで洗浄した。揮発物を除去し、残渣をEtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(2-10% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して標題化合物217mg(57%)を白色の固体として得た。MS m/z 521.39 (MH⁺)

40

下記の付加的な化合物を実施例41に記載された方法と同様の方法により調製した。

(1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)モルホリン-4-イル-

50

メタノン [MS m/z 563.36 (MH⁺)];

5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (53%) [MS m/z 518.38 (MH⁺)];

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル [MS m/z 475.24 (MH⁺)];

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル [MS m/z 410.17 (MH⁺)];

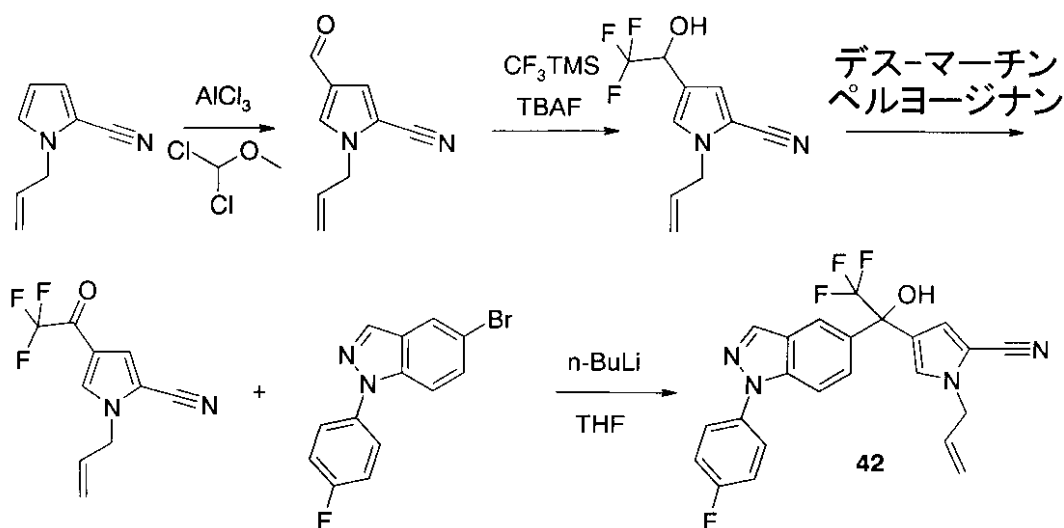
1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル [MS m/z 522.19 (MH⁺)]; 及び

3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン [MS m/z 476.16 (MH⁺)].

【 0 2 4 1 】

実施例42: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル

【 化 1 0 3 】



【 0 2 4 2 】

AlCl₃ (3.3 g、25ミリモル、2.5当量) 及び乾燥CH₂Cl₂ 35mLを仕込んだ100mLのフラスコに、ニトロメタン2mLを仕込んだ。その混合物を0 に冷却し、CH₂Cl₂ 5mL中の1-アリル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (1.3g、10ミリモル、1 当量) の溶液を添加し、続いてCH₂Cl₂ 10mL中のジクロロメチルメチルエーテルの溶液を滴下して添加した。30分後、その反応液を室温に温め、1.5時間攪拌し、氷水100mLに注ぎ、有機層を分離した。有機層を3M HCl 30mL、水30mL、18%の硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、セライト (登録商標) フィルター助剤により濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc-ヘキサン (5-40% 勾配) で溶離して1-アリル-4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボニトリル1.25g (78%) を黄色の油として得た。

THF10mL中の1-アリル-4-ホルミル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (1.25g、7.8ミリモル、1 当量) の冷却 (0) 溶液に、CF₃TMS (1.5 ml、9.5ミリモル、1.2当量) を滴下して添加し、続いてTBAF (THF中1M、9.4ml、9.4ミリモル、1.2当量) を徐々に滴下して添加した。次いで冷却浴を除去し、その混合物を室温で攪拌した。2時間後、その反応を水で停止し、EtOAcで抽出した。有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc-ヘキサン (5-40% 勾配) で溶離して1-アリ

ル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボニトリルを得、これを更に精製しないで使用した。

【0243】

CH₂Cl₂ 50mL中の1-アリル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル (1.6 g、7ミリモル、1当量) の室温の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン (3.6g、8.3ミリモル、1.2当量) を添加した。3時間後、反応液をCH₂Cl₂ で希釈し、飽和NaHCO₃ で塩基性にした。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂ で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン (0-15%勾配) を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して1-アリル-4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1H-ピロール-2-カルボニトリルを得、これを更に精製しないで使用した。

10

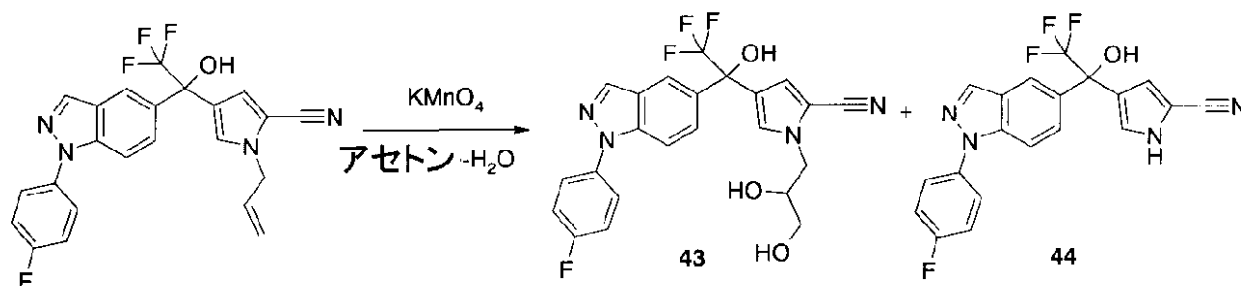
THF20mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール (1.3g、4.3ミリモル、1.1当量) の冷却 (-78) 溶液に、n-BuLi (ヘキサン中2.5M、1.7ml、4.3ミリモル、1.1当量)、続いてTHF3mL中の1-アリル-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1H-ピロール-2-カルボニトリル (0.9g、3.9ミリモル、1当量) の冷却 (-78) 溶液を添加した。30分後、その混合物を0 に温め、水で反応停止し、食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン (5-30%勾配) を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物1.15g (66%) をオフホワイトの固体として得た。MS m/z 441.26 (MH⁺)

【0244】

実施例43: 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル
及び実施例44: 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル

20

【化104】



30

【0245】

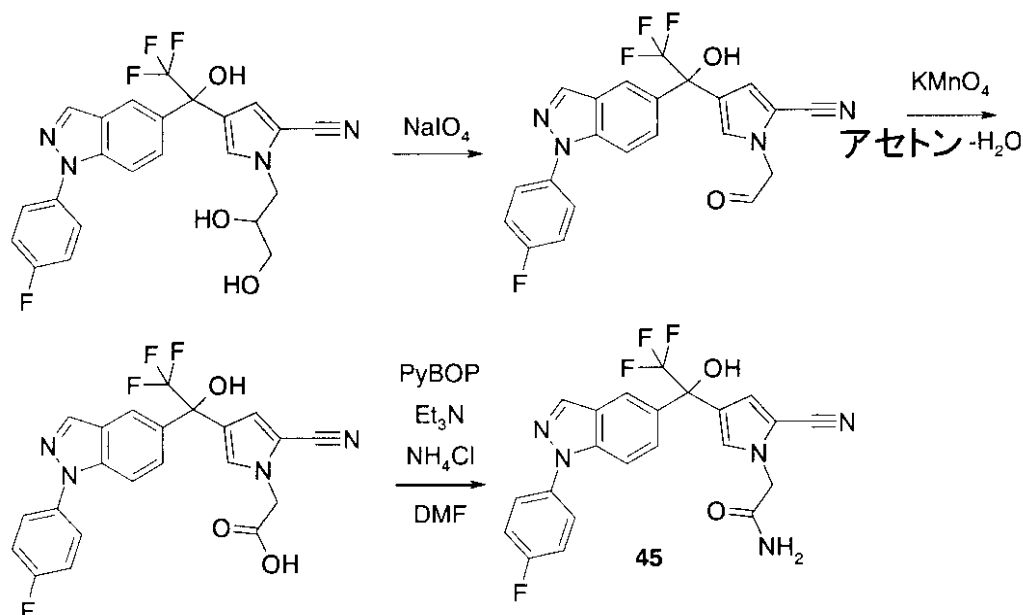
1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリルを実施例34に記載された方法に従って酸化して、フラッシュクロマトグラフィー (15-75%のEtOAc-ヘキサン) を使用する精製後に、最初に1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル (45%), MS m/z 475.24 (MH⁺)、次いで4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル (19%), MS m/z 401.17 (MH⁺)を得た。

40

【0246】

実施例45: 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド

【化105】



10

【0247】

アセトン6mL及び水3mL中の1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル242mg (0.51ミリモル)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム114mg (0.53ミリモル)を添加した。一夜攪拌した後、固体を濾過し、アセトンですすいだ。次いでアセトンを真空で濃縮し、残渣を食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して1-(2-オキシエチル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル208mgを得、これを更に精製しないで使用した。

20

3:1のアセトン-水12mL中の1-(2-オキシエチル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル (208mg、0.47ミリモル、1当量)の溶液に、KMnO₄ (78 mg、0.49ミリモル、1.1当量)を添加した。18時間後、その混合物をセライト (登録商標) フィルター助剤により濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を蒸発させ、水層を水及びEtOAcで希釈した。その混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して (2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)酢酸197mg (91%)を得、これを更に精製しないで使用した。

30

DMF2mL中の (2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)酢酸 (95mg、0.2ミリモル、1当量)及びトリエチルアミン (0.16mL、1.2ミリモル、6当量)の溶液に、塩化アンモニウム (67mg、1.2ミリモル、6当量)、続いてPyBOP (113mg、0.22ミリモル、1.1当量)を添加した。一夜攪拌した後、反応液をその後にHPLCバイアルに濾過し、逆相HPLC (15-95% CH₃CN/水 +0.1% TFA)により精製した。所望の画分を合わせ、CH₃CNを除去した。水層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物50mg (53%)を黄色のフォームとして得た。MS m/z 458.22 (MH⁺)

40

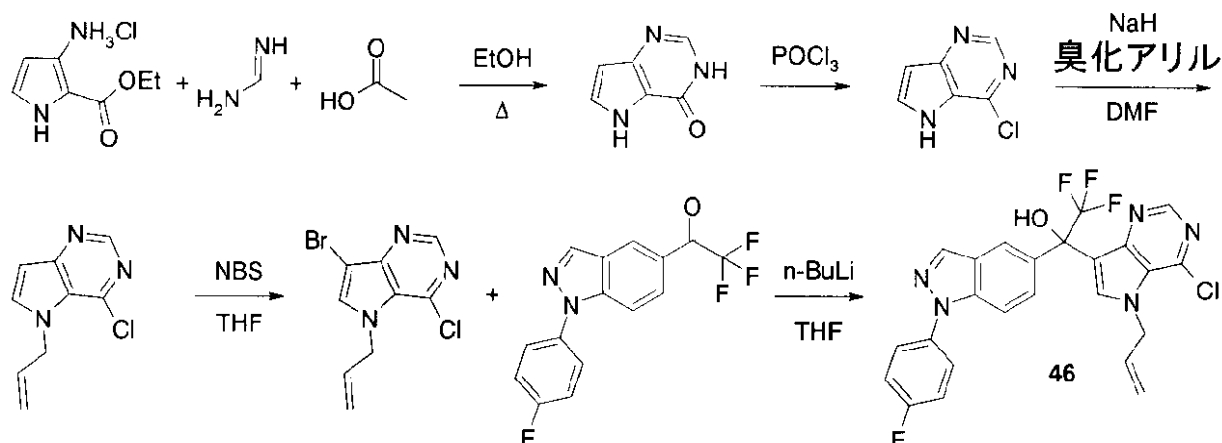
下記の付加的な化合物を実施例45に記載された方法と同様の方法により調製した：2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミドをまた調製した。MS m/z 472.37 (MH⁺)

【0248】

50

実施例46: 1-(5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化106】



10

【0249】

EtOH40mL中の3-アミノ-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(3.4g、17.7ミリモル、1当量)の溶液に、ホルムアミジン酢酸塩(2.8g、26.6ミリモル)を添加し、その混合物を110 で温めた。18時間後、その反応液を室温に冷却し、固体を濾過し、EtOHですすぎ、乾燥させて3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン1.92g(80%)をベージュ色の固体として得た。

20

3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン(1.8g、13.5ミリモル、1当量)及びPOCl₃ 50mLの混合物を2時間にわたって温めて還流し、室温に冷却し、真空で濃縮した。次いで残渣を水200mLで希釈し、固体の炭酸カリウムで塩基性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン1.18g(57%)を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。

DMF40mL中の4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(1.2g、7.8ミリモル)及び臭化アリルの室温の溶液に、60%の水素化ナトリウム(625mg、15.6ミリモル、2当量)を数回に分けて添加した。20分後、その反応を水で停止し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)により精製して5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン1.3g(88%)を黄色の油として得、これを更に精製しないで使用した。

30

THF100mL中の5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(960mg、5ミリモル、1当量)の室温の溶液に、N-プロモスクシンイミド(1.1g、6ミリモル、1.1当量)を添加した。1時間後、THFを濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。固体を水/飽和NaHCO₃水溶液/MeOH中で音波処理し、濾過して5-アリル-7-プロモ-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン1.26g(93%)をオフホワイトの固体として得、これを更に精製しないで使用した。

THF10mL中の5-アリル-7-プロモ-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(570mg、2.1ミリモル)の冷却(-78)溶液に、n-BuLi(THF中2.5 M、1.5 mL、2.5ミリモル)を滴下して添加した。5分後、THF3mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール(708 mg、2.3ミリモル)の冷却(-78)溶液を一度に添加した。15分後、その混合物を水で希釈し、室温に温め、食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン(15-60%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物245mg(23%)をベージュ色の固体として得た。MS m/z 502.23 (MH⁺)

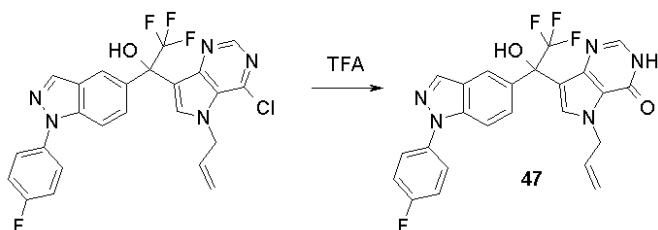
40

【0250】

実施例47: 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

50

【化107】



【0251】

ジオキサン3mL中の1-(5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (250mg、0.5ミリモル) の溶液に、水2mL、続いてトリフルオロ酢酸2mLを添加した。その混合物を1.5時間にわたって80 で温め、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性にし、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、MeOH-CH₂Cl₂ (0-2%勾配) で溶離して標題化合物129mg (53%) を白色の固体として得た。MS m/z 484.33 (MH⁺)

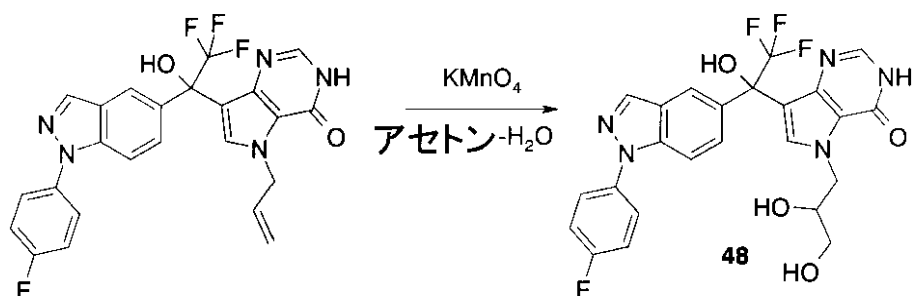
10

【0252】

実施例48: 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

20

【化108】



30

【0253】

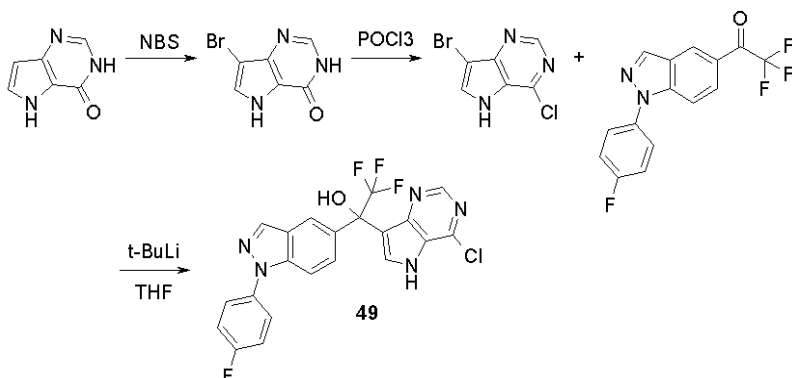
実施例34に記載された方法に従って5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (117 mg、0.24ミリモル) から調製して標題化合物67mg (53%) を白色の固体として得た。MS m/z 518.38 (MH⁺)

【0254】

実施例49: 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化109】

40



50

【 0 2 5 5 】

DMF10mL中の3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (200 mg、1.5ミリモル、1当量) 及びN-ブロモスクシンイミド(320 mg、1.8ミリモル、1.2当量)の混合物を室温で18時間攪拌した。反応液を水で希釈し、得られる固体を濾過により集め、乾燥させ、MeOH中で懸濁させ、濾過した。濾液を真空で濃縮して7-プロモ-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オンをベージュ色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。

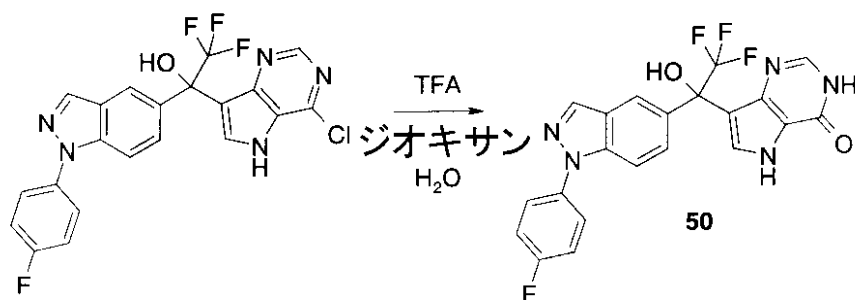
アルゴン雰囲気下の7-プロモ-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (100 mg、0.5ミリモル) 及びPOCl₃ 6mLの混合物を115 で温めた。3時間後、その混合物を室温に冷却し、氷300mLに注ぎ、攪拌し、炭酸カリウムで塩基性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して所望の7-プロモ-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン101mg (93%) をベージュ色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。

THF5mL中の7-プロモ-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(80 mg、0.34ミリモル、1当量) の冷却 (-78) 溶液に、tert-BuLi (ペンタン中1.7 M、0.43 mL、0.73ミリモル、2.1当量) を滴下して添加した。5分後、THF1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (106 mg、0.34ミリモル、1当量) の冷却 (-78) 溶液を一度に添加した。15分後、その反応を水15mLで停止し、室温に温め、飽和塩化アンモニウム水溶液100mLで希釈し、次いでEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をDMFに溶解し、逆相HPLC (5-95% CH₃CN/水 +0.1% TFA) により精製した。集めた主要画分を飽和NaHCO₃ で塩基性にし、CH₃CNを真空で濃縮した。水層をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物52mg (32%) を白色の固体として得た。MS m/z 462.56 (MH⁺)

【 0 2 5 6 】

実施例50: 7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【 化 1 1 0 】



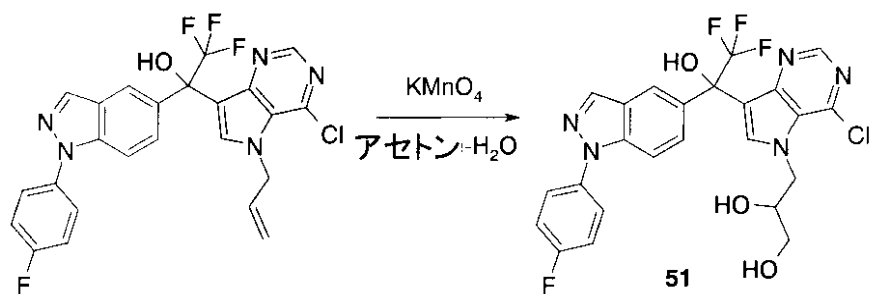
【 0 2 5 7 】

水1mL及びジオキササン2mL中の1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (43 mg、0.09ミリモル) 及びトリフルオロ酢酸1mLの混合物を70 で温めた。18時間後、反応液を飽和NaHCO₃ で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をDMF1mLに溶解し、逆相HPLC (5-95% CH₃CN/水 +0.1% TFA) により精製した。所望の画分を合わせ、CH₃CNを真空で除去した。水層を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性にし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物18mg (44%) を白色の固体として得た。MS m/z 444.27 (MH⁺)

【 0 2 5 8 】

実施例51: 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化 1 1 1】



10

【 0 2 5 9】

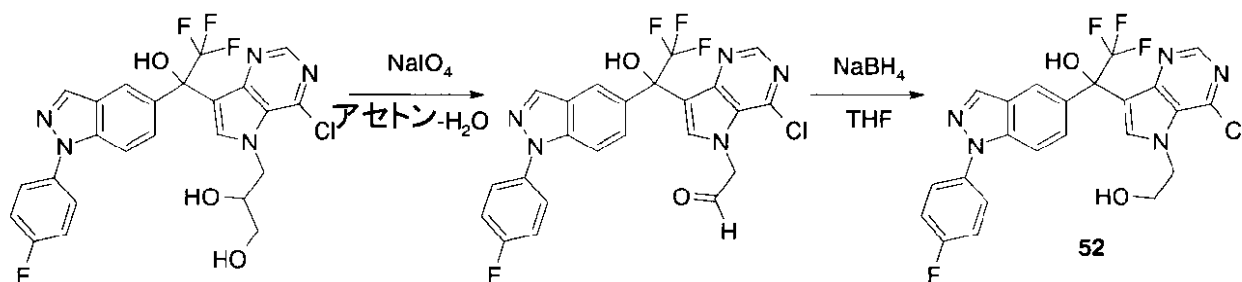
アセトン4mL及び水2mL中の1-(5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (245 mg、0.5ミリモル、1当量) の室温の溶液に、水1mL及びアセトン2mL中のKMnO₄ の溶液を添加した。3時間後、その混合物を濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をHPLC (5-85% CH₃CN/水 0.1% TFA) により精製した。所望のピークを合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にした。CH₃CNを除去し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して標題化合物116mg (44%) を白色の固体として得た。MS m/z 536.10 (MH⁺)

20

【 0 2 6 0】

実施例52: 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化 1 1 2】



30

【 0 2 6 1】

アセトン3mL及び水1mL中の3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール (95 mg、0.18ミリモル、1当量) の室温の溶液に、NaIO₄ (120 mg、0.56ミリモル、4当量) を添加した。3日後、その混合物を濾過し、濾液を濃縮してほぼ乾燥させた。残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアルデヒドを得、これを更に精製しないで使用した。

40

THF3mL中の(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアルデヒド(91 mg、0.18ミリモル)の室温の溶液に、NaBH₄ (4 mg、0.09ミリモル、0.5当量) を添加した。2時間後、反応を水で停止し、EtOAcで抽出した。有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をHPLC (5-95% CH₃CN/水 0.1% TFA) により精製した。所望のピークを合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、濃縮して過剰のCH₃CNを除去した。次いで得られる水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃

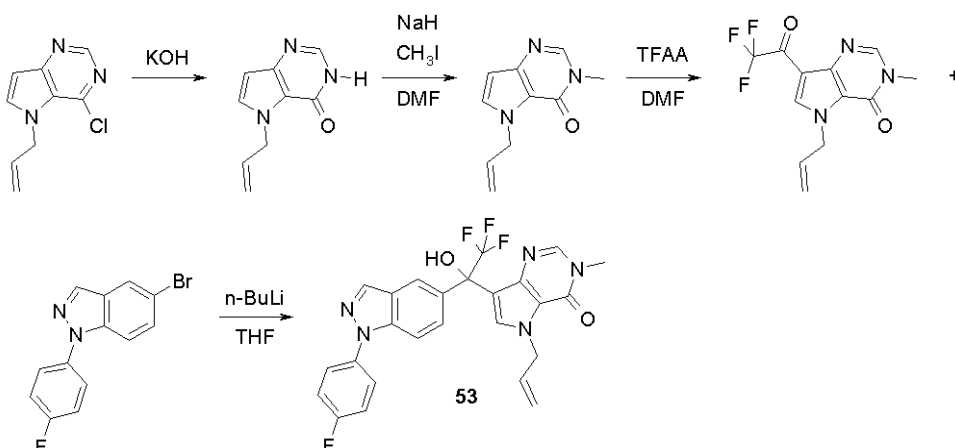
50

縮して標題化合物48mg (53%) を白色の固体として得た。MS m/z 506.34 (MH⁺)

【0262】

実施例53: 5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化113】



10

【0263】

ジオキサン30mL中の5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン1.33g (6.86ミリモル)の溶液に、2M NaOH水溶液30mLを添加し、その混合物を温めて還流した。2時間後、その混合物を真空で濃縮してジオキサンを除去した。水性残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液中で中和し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン1.05g (87%) を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。

20

DMF3mL中の5-アリル-4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(220 mg、1.3ミリモル、1当量)の室温の溶液に、60% NaH (100 mg、2.5ミリモル、2当量)、続いてMeI (0.18 ml、1.8ミリモル、1.5当量)を添加した。30分後、その混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣を逆相HPLC (5-90% CH₃CN/水 +0.1% TFA)により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮してCH₃CNを除去した。残っている水性混合物をEtOAcで抽出し、乾燥させ、濾過し、蒸発させて5-アリル-3-メチル-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン152mg (64%) を黄色の油として得、これを更に精製しないで使用した。

30

DMF5mL中の5-アリル-3-メチル-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (500 mg、2.6ミリモル、1当量)及び無水トリフルオロ酢酸の混合物を80℃で温めた。30分後、反応液を水に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、EtOAc-ヘキサン (20-70%勾配)で溶離して5-アリル-3-メチル-7-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン260mg (37%) を黄色の固体として得、これを更に精製しないで使用した。

40

THF1.5mL中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール (94 mg、0.32ミリモル、1.1当量)の冷却(-78℃)溶液に、n-BuLi (ヘキサン中2.5 M、0.13 ml、0.32ミリモル、1.1当量)、続いてTHF1mL中の5-アリル-3-メチル-7-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン (83 mg、0.29ミリモル、1当量)の冷却(-78℃)溶液を添加した。15分後、その混合物を水で反応停止し、室温に温め、食塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。EtOAc-ヘキサン (0-60%勾配)を使用して残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題化合物44mg (30%) を黄色のフォームとして得た。MS m/z 498.31 (MH⁺)

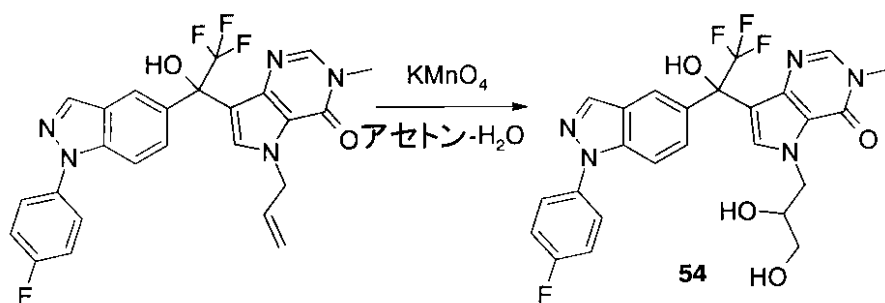
【0264】

実施例54: 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フ

50

ルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン

【化114】



10

【0265】

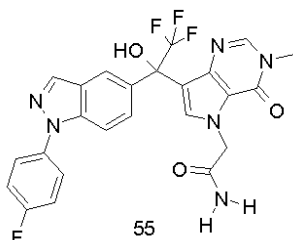
実施例34に記載された方法に従って5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オンから調製して標題化合物を得た。MS m/z 532.16 (MH⁺)

【0266】

実施例55: 2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

20

【化115】



【0267】

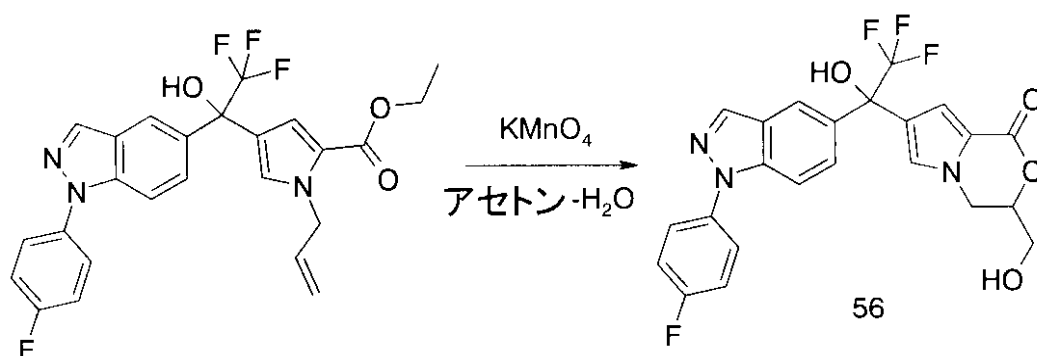
実施例45に記載された方法に従って実施例54 (ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン) から調製して標題化合物を得た。MS m/z 515.97 (MH⁺)

30

【0268】

実施例56: 3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン

【化116】



40

【0269】

アセトン3mL及び水1mL中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)

50

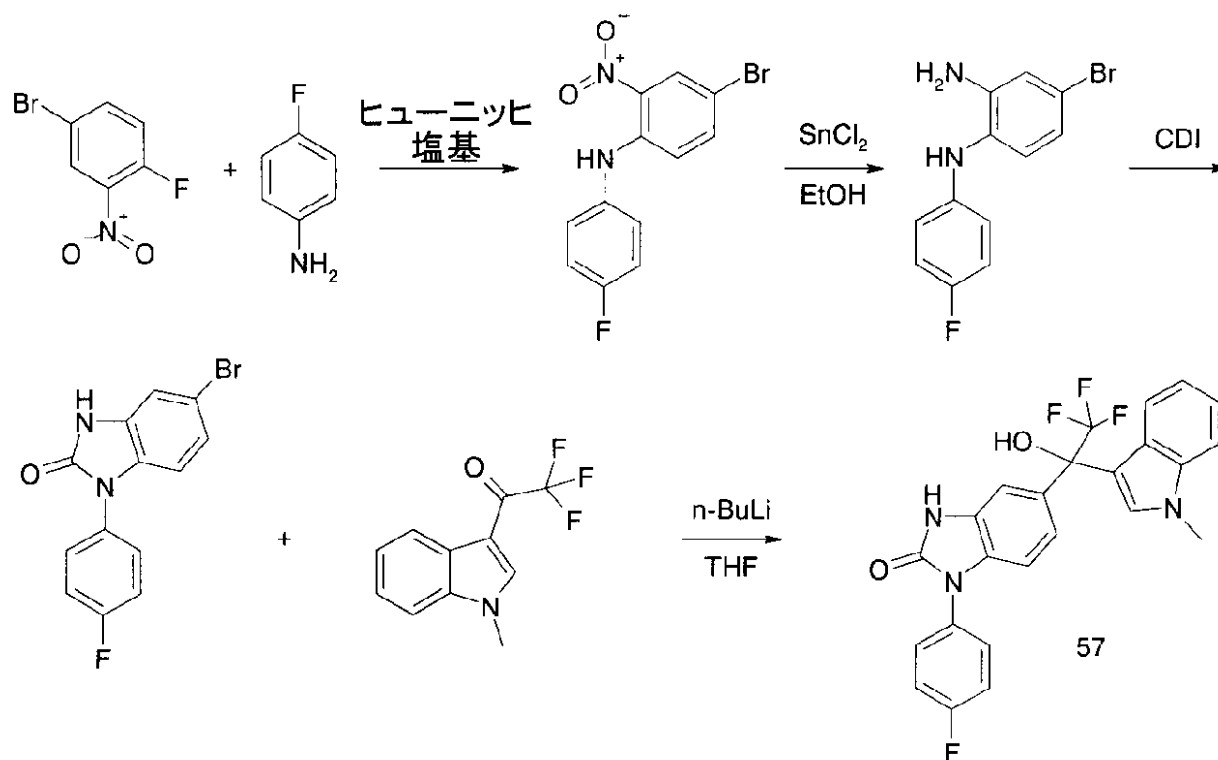
ル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル(100 mg、0.2ミリモル、1当量)の冷却(0℃)溶液に、アセトン3mL及び水1mL中のKMnO₄(39 mg、0.25ミリモル、1.2当量)の溶液を添加した。氷浴を除去し、反応液を室温に温めた。2時間後、反応液をセライト(登録商標)フィルター助剤により濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を真空で濃縮し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣を逆相HPLC(5-95% CH₃CN/水 0.1% TFA)により精製した。画分を合わせ、濃縮してCH₃CNを除去した。水性残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出して標題化合物25mgを白色の固体として得た。MS m/z 476.16 (MH⁺)

【0270】

10

実施例57: 1-(4-フルオロフェニル)-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

【化117】



20

30

【0271】

無水アセトニトリル(20mL)中の4-プロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(3.3 g、15ミリモル)及び4-フルオロフェニルアミン(1.42 mL、15ミリモル)の室温の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.9 mL、16.5ミリモル)を添加し、その混合物を90℃に温めた。24時間後、その混合物を真空で濃縮し、粗物質をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中の0-20%の酢酸エチルで溶離して(4-プロモ-2-ニトロフェニル)-(4-フルオロフェニル)アミン4.7gをオレンジ色の油として得、これは放置すると固化した。MS m/z 311/313 (MH⁺)

40

エタノール(125mL)中の(4-プロモ-2-ニトロフェニル)-(4-フルオロフェニル)アミン(3.7 g、11.9ミリモル)の攪拌懸濁液に、塩化スズ(II)(6.8g、35.7ミリモル)を添加し、その混合物を温めて還流した。3時間後、LCMSが所望の生成物に相当する唯一のピーク[MS m/z 281/283 (MH⁺)]を示した。その混合物を冷却し、真空で濃縮し、次いで冷水で希釈し、3N水酸化ナトリウム(pH11)で塩基性にした。得られる沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させて4-プロモ-N¹-(4-フルオロフェニル)ベンゼン-1,2-ジアミンを得た。

無水THF(15mL)中の4-プロモ-N¹-(4-フルオロフェニル)ベンゼン-1,2-ジアミン(843 mg、3ミリモル)の室温の溶液に、1,1-カルボニルジイミダゾール(650 mg、4ミリモル)

50

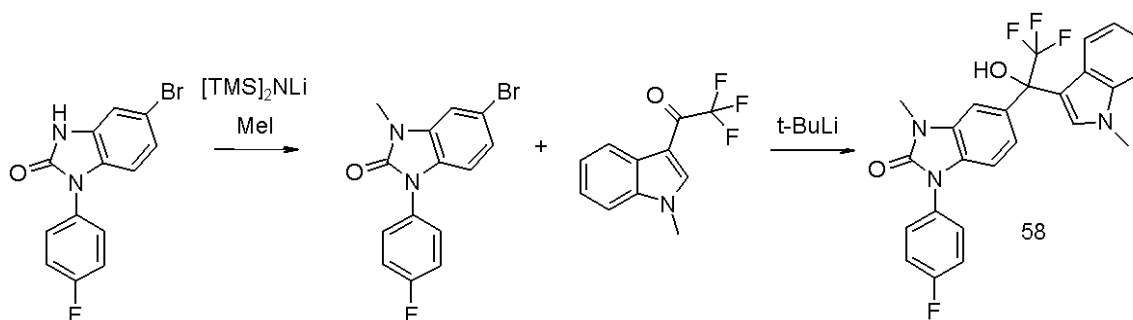
を添加した。2時間後、LCMSが所望の生成物に相当するピーク [MS m/z 307/309 (MH⁺)] を示した。沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させて5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン890mgをオフホワイトの固体として得た。

無水ビス(2-メトキシエチル)エーテル(10mL)中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン(152 mg、0.5ミリモル)の冷却(-78)溶液に、ヘキサン中の2.5 M n-ブチルリチウムの溶液0.5mL(1.25ミリモル)を添加した。30分後、エーテル1mL中のビス(2-メトキシエチル)中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン(114 mg)の溶液を添加した。その混合物を1時間攪拌し、塩化アンモニウム溶液で反応停止した。得られる沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させて標題化合物をオフホワイトの固体として得た。MS m/z 456 (MH⁺)

【0272】

実施例58: 1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン

【化118】



【0273】

無水ビス(2-メトキシエチル)エーテル(5mL)中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(160 mg、0.52ミリモル)の室温の攪拌懸濁液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1.06M溶液0.55mL、0.58ミリモル)を添加した。30分後、ヨウ化メチル(125 μL、2ミリモル)を添加した。2時間後、その混合物を1N硫酸を含む氷に注いだ。得られる沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させて5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン160mgをオフホワイトの固体として得た。MS m/z 321/323 (MH⁺)

無水THF(3mL)中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン(80 mg、0.25ミリモル)の冷却(-78)溶液に、tert-ブチルリチウム(ヘプタン中の1.7M溶液0.2 mL、0.34ミリモル)を添加した。1分後、無水THF(1mL)中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン(57 mg、0.25ミリモル)の冷却(-78)溶液を添加した。10分後、その混合物を塩化アンモニウム溶液で反応停止し、塩化メチレン15mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して褐色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン中0-10%の酢酸エチルで溶離して標題化合物15mgを白色の粉末として得た。MS m/z 470 (MH⁺)

【0274】

実施例59: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール

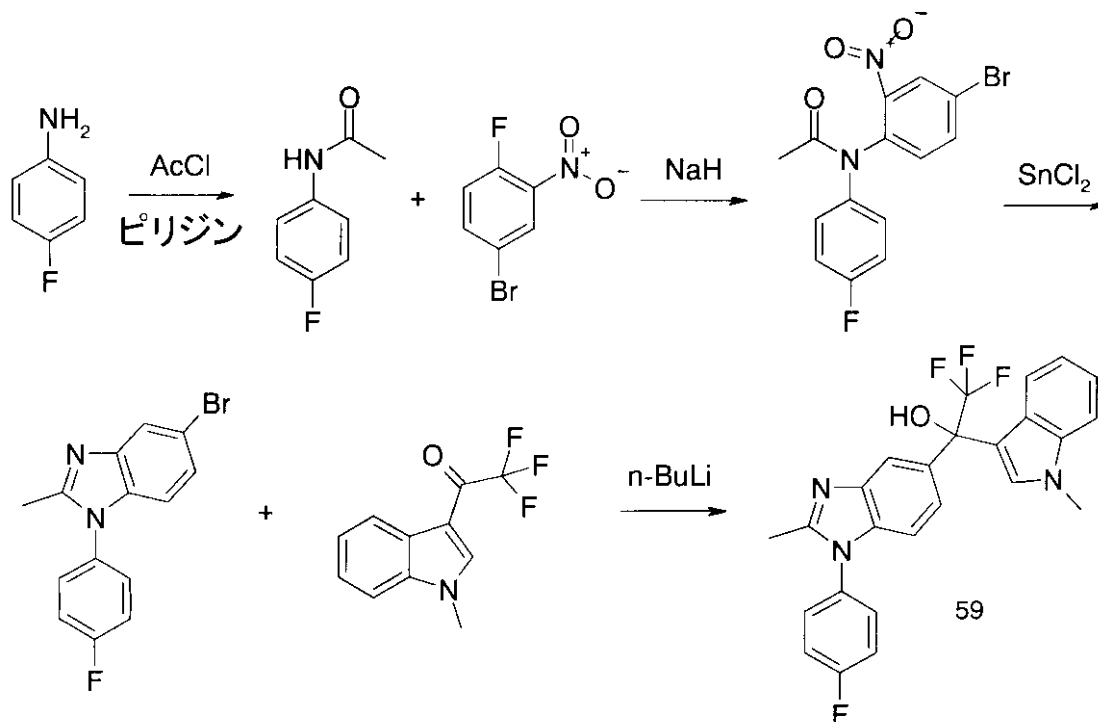
10

20

30

40

【化 1 1 9】



10

20

【 0 2 7 5】

塩化メチレン (50mL) 中の4-フルオロフェニルアミン (2.9 mL、30ミリモル) 及び無水ピリジン (3.7 mL、45ミリモル) の冷却 (氷浴) 溶液に、塩化メチレン (10mL) 中の塩化アセチル (2.4 mL、33ミリモル) の溶液を徐々に添加した。15分後、その混合物を真空で濃縮し、残渣を冷水で希釈した。得られる沈殿を濾過し、水洗し、乾燥させてN-(4-フルオロフェニル)アセトアミド4.2gをオフホワイトの固体として得た。MS m/z 154 (MH⁺)

THF60mL中の水素化ナトリウム (33.4ミリモル、鉱油中の60% 1.34g) の室温の懸濁液に、THF (30mL) 中のN-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (4.1 g、26.8ミリモル) の溶液を5分の期間にわたって添加した。30分後、THF (10mL) 中の4-プロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (3.2 mL、26.8ミリモル) の溶液を添加した。15時間後、反応液を真空で濃縮し、残渣を1N硫酸 (300mL) で希釈し、塩化メチレン100mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して褐色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-100%の酢酸エチルで溶離してN-(4-プロモ-2-ニトロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド3.7gを濃厚な黄色の油として得た。MS m/z 353/355 (MH⁺)

30

エタノール (75mL) 中のN-(4-プロモ-2-ニトロフェニル)-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド (3.7 g、10.8ミリモル) の室温の攪拌溶液に、塩化スズ(II) (6g、31.4ミリモル) を添加し、その混合物を90 °Cで温めた。3時間後、その混合物を冷却し、真空で濃縮し、冷水で希釈し、2 N NaOH (pH 11) で塩基性にし、塩化メチレン75mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して赤褐色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン中0-50%の酢酸エチルで溶離して5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール830mgをオフホワイトの固体として得た。

40

無水THF (3mL) 中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール (210 mg、0.68ミリモル) の冷却 (-78 °C) 溶液に、n-ブチルリチウム (1ミリモル、ヘキサン中の2.5M溶液400 μL) を1分の期間にわたって添加し、続いて無水THF1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン (200 mg、0.88ミリモル) の冷却 (-78 °C) 溶液を添加した。30分後、その混合物を塩化アンモニウム溶液で反応停止し、塩化メチレンで抽出した。有機層を濃縮して黄色の油を得た。残渣をシリカゲル

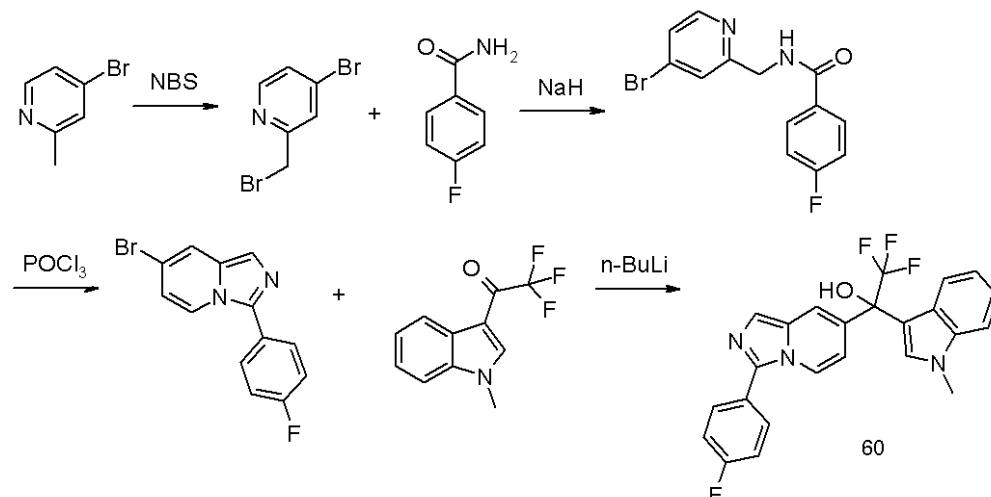
50

によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-50%の酢酸エチルで溶離した。生成物に富む画分を集め、真空で濃縮して明黄色の油を得た。水(0.1%TFA)中20-100%のアセトニトリル(0.1%TFA)の勾配を使用して逆相HPLC(C-18カラム)により第二の精製を15分間にわたって行ない、先に溶離するピーク(M+H455)に相当する画分を集めた。アセトニトリルを真空で濃縮し、残渣を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を濃縮して標題化合物55mgをオフホワイトの固体として得た。MS m/z 455 (MH⁺)

【0276】

実施例60: 2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール

【化120】



【0277】

四塩化炭素中の4-ブロモ-2-メチルピリジン(1.72g、10ミリモル)の室温の攪拌溶液に、N-ブロモスクシンイミド(1.9g、10.5ミリモル)を添加した。その混合物を90℃で温めた。30分後、その混合物を冷却し、ベンゾイルペルオキシド(100mg)を添加し、還流を続けた。7時間後、その混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して4-ブロモ-2-ブロモメチルピリジンを褐色の油[MS m/z 250/252/254 (MH⁺)]として得、これを測定したところ75%の純度であり、更に精製しないで使用した。残りの物質を測定したところ4-ブロモ-2-ジブロモメチルピリジンであった。

無水THF(30mL)中の4-フルオロベンズアミド(1.11g、8ミリモル)の室温の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散液400mg、10ミリモル)を添加した。20分後、THF10mL中の4-ブロモ-2-ブロモメチルピリジン(約8ミリモル)の溶液を添加し、その混合物を12時間にわたって温めて還流した。次いでその混合物を真空で濃縮し、食塩水(300mL)で希釈し、塩化メチレン100mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して褐色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン中0-100%の酢酸エチルで溶離してN-(4-ブロモピリジン-2-イルメチル)-4-フルオロベンズアミド1.1gをオフホワイトの固体として得た。MS m/z 309/311 (MH⁺)

【0278】

オキシ塩化リン(5mL)中のN-(4-ブロモピリジン-2-イルメチル)-4-フルオロベンズアミド(510mg)の混合物を100℃で温めた。75分後、LC-MSが二つのピーク(比3:2)を示し、主要ピークが所望の生成物についてのM+Hを示した。冷却後、反応液を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレン30mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して褐色の固体を得た。粗物質をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-50%の酢酸エチルで溶離し

10

20

30

40

50

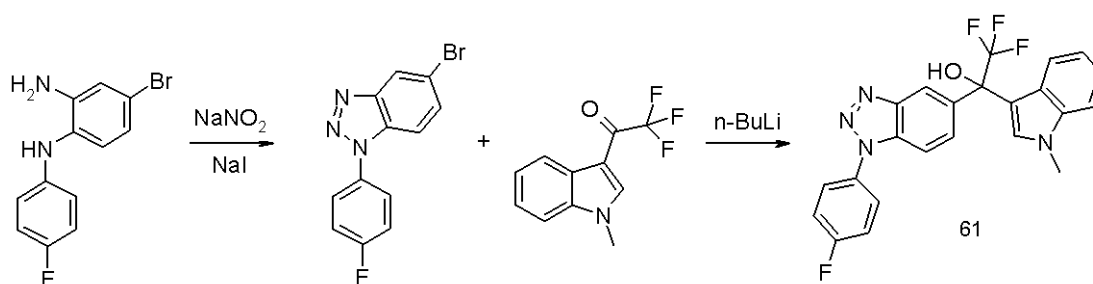
て7-プロモ-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジンをオフホワイトの固体として得た。

無水THF (1mL) 中の7-プロモ-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン (58 mg、0.2ミリモル) の冷却 (-78) 溶液にn-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M溶液0.1mL、2.5ミリモル) を添加した。1分後、THF1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン (68 mg、0.3ミリモル) の冷却 (-78) 溶液を添加した。5分後、その反応混合物を食塩溶液50mLで反応停止し、塩化メチレン25mLずつで3回抽出した。合わせた有機抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して黄色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、0-70%の酢酸エチルで溶離して標題化合物30mgを明黄色の固体として得た。MS m/z 440 (MH⁺)

【0279】

実施例61: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール

【化121】



【0280】

DMSO (12mL) 中の4-プロモ-N¹-(4-フルオロフェニル)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.4 g、5ミリモル) の室温の攪拌溶液に、30%の硫酸 (12mL) を添加した。次いでその混合物を冷却し (氷浴)、水 (1mL) 中の亜硝酸ナトリウム (380mg、5.5ミリモル) の溶液を滴下して添加した。20分後、水 (2mL) 中のヨウ化ナトリウム (2.4g、15.8ミリモル) の溶液を滴下して添加し、冷却浴を除去した。30分後、LCMSが所望の生成物と合致した単一生成物 [MS m/z 292/294 (MH⁺)] のみを示した。その混合物を氷水150mLに注ぎ、得られる沈殿を濾過し、チオ硫酸ナトリウム溶液、水で洗浄し、乾燥させて5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール1.3gを明紫色の固体として得た。MS m/z 292/294 (MH⁺)

無水THF (3mL) 中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール (145 mg、0.5ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M溶液0.25mL、0.625ミリモル) を1分の期間にわたって添加し、続いてTHF1mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノン (170 mg、0.75ミリモル) の冷却 (-78)

溶液を添加した。15分後、その混合物を食塩水 (50mL) で反応停止し、塩化メチレン50mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して黄色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-50%の酢酸エチルで溶離して標題化合物40mgを明黄色の固体として得た。MS m/z 441 (MH⁺)

【0281】

実施例62: 1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール

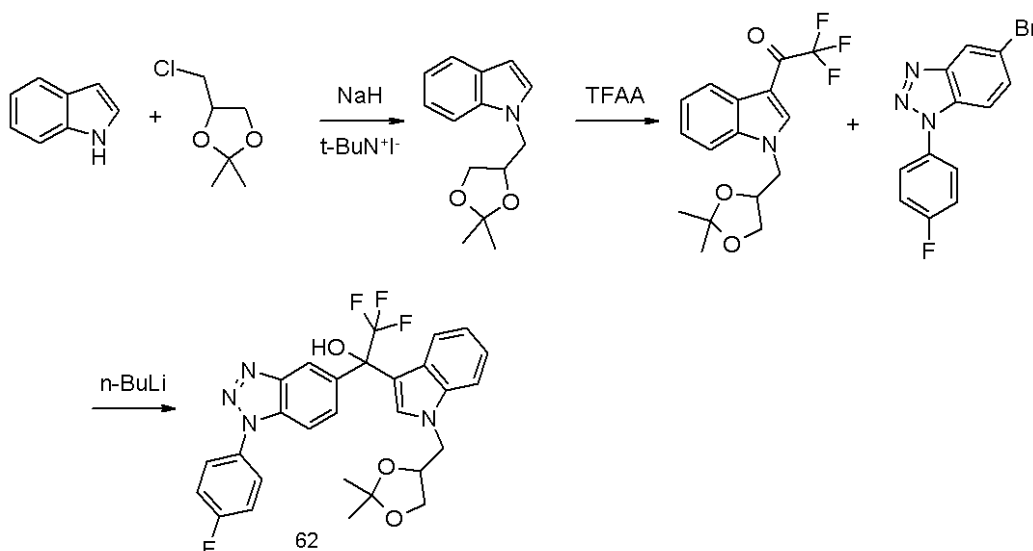
10

20

30

40

【化 1 2 2】



10

【 0 2 8 2】

THF (100mL) 中のインドール (5.9 g、50ミリモル) の室温の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60% 2.4g、60ミリモル) を一度に添加した。30分後、4-クロロメチル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン (10.6mL、75ミリモル)、続いてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨード (1.9g、5ミリモル) を添加し、その混合物を温めて還流した。24時間後、LCMSが約50%の転化率を示した[MS m/z 232 (MH^+)]。追加の4-クロロメチル-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン (11.4mL) を添加し、還流を続けた。18時間後、その混合物を冷却し、THF (300mL) で希釈し、濾過し、真空で濃縮して褐色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-100%の塩化メチレンで溶離し、生成物に富む画分を集めて1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール3.3gを褐色の油として得た。

20

DMF (20mL) 中の1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール (3.3 g、14.3ミリモル) の冷却 (氷浴) 溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (2.15mL、15.2ミリモル) を滴下して添加した。30分後、冷却浴を除去した。3時間後、生成物(M+H328)への約50%の転化率を観察した。追加の無水トリフルオロ酢酸 (3mL) を添加し、30分後にLC-MSがM+H328に単一生成物を示した。その反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (300mL) に注ぎ、塩化メチレン100mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン4.6gを褐色の油として得た。MS m/z 328 (MH^+)

30

無水THF (3mL) 中の5-プロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール (145 mg、0.5ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M溶液0.22mL、0.55ミリモル) を添加した。1分後、THF1mL中の1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノン (185 mg、0.57ミリモル) の冷却 (-78) 溶液を添加した。30分後、その混合物を食塩溶液 (50mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空で蒸発させて黄色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-60%の酢酸エチルで溶離し、MS m/z 541 (MH^+) ピークに相当する画分を溜め、真空で濃縮して標題化合物150mgを褐色の固体として得た。

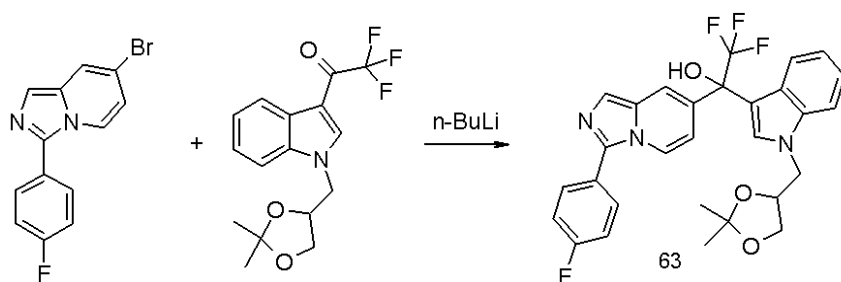
40

【 0 2 8 3】

実施例63: 1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-*a*]ピリジン-7-イル]エタノール

50

【化 1 2 3】



【 0 2 8 4】

無水THF (3mL) 中の7-プロモ-3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン (160 mg、0.55ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5M溶液275 μ L、0.69ミリモル) を添加した。2分後、THF1mL中の1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノール (240 mg、0.73ミリモル) の冷却 (-78) 溶液を添加した。60分後、その混合物を食塩水 (50mL) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して黄色の油を得た。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン中0-75%の酢酸エチルで溶離し、MS m/z 540 (MH⁺) ピークに相当する画分を溜め、真空で濃縮して標題化合物100mgを明黄色の固体として得た。

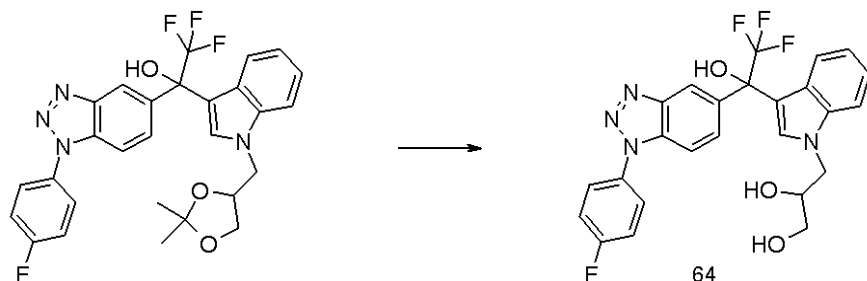
10

【 0 2 8 5】

実施例64: 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

20

【化 1 2 4】



30

【 0 2 8 6】

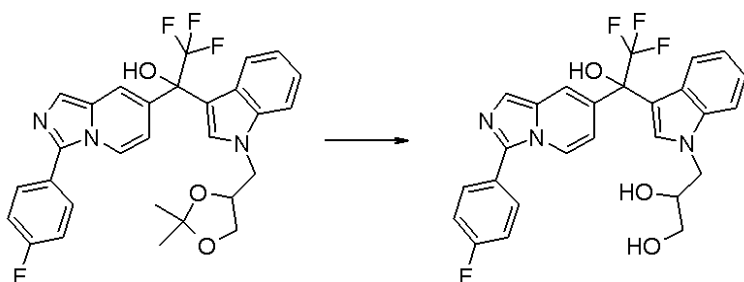
室温で、濃HCl 約200 μ Lをアセトニトリル水溶液中の1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール (100 mg) に添加した。90分後、LCM Sが所望の生成物についての一つのピークMS m/z 501 (MH⁺) を示した。次いでその混合物を濃縮し、残渣を重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮して標題化合物95mgをオフホワイトの固体として得た。

【 0 2 8 7】

実施例65: 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

40

【化 1 2 5】



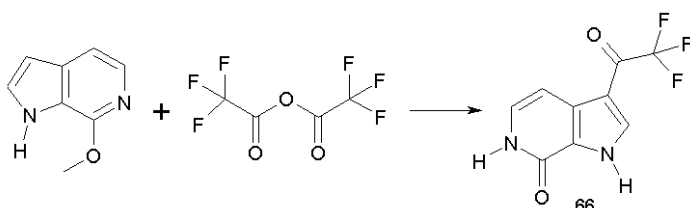
【 0 2 8 8】

室温で、濃HCl約100 μ Lをアセトニトリル水溶液中の2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-{1-[2-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール (30 mg) に添加した。90分後、LCMSが所望の生成物についての一つのピークM+H 500を示した。次いでその混合物を真空で濃縮し、重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空で蒸発させて標題化合物25mgを明黄色の固体として得た。

【 0 2 8 9】

実施例66: 3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化 1 2 6】



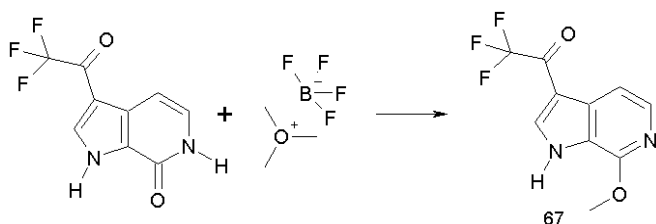
【 0 2 9 0】

ジクロロメタン100mL中の塩化アルミニウム (3.07g、23.1ミリモル) の室温の溶液に、7-メトキシ-6-アザインドール (684 mg、4.62ミリモル) (Tylerら, J. Org. Chem. 2001, 66, 5723-5730により記載された操作に従って調製した) を添加した。1時間後、無水トリフルオロ酢酸 (3.35mL、23.7ミリモル) を添加した。6時間後、その反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250ml) に注ぎ、有機層を分離し、水層を酢酸エチル50mLずつで4回抽出した。合わせた有機層を食塩水30mLずつで3回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をエーテルですり碎いて標題化合物822mg (77%) を得た。

【 0 2 9 1】

実施例67: 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール

【化 1 2 7】



【 0 2 9 2】

CH_2Cl_2 (100mL) 中のピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (650 mg、2.83ミリモル) の室温の溶液に、トリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート (627mg、4.24ミリモル) を添加した。18時間後、その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液50mLで希釈し、8時間攪

10

20

30

40

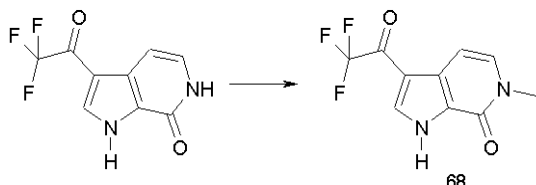
50

拌した。水層を分離し、酢酸エチル100mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水100mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂によるクロマトグラフィー（ヘキサン中0-50%の酢酸エチル、勾配）にかけて標題化合物225mg（33%）を得た。MS m/z 245.05 (MH⁺)

【0293】

実施例68：6-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化128】



10

【0294】

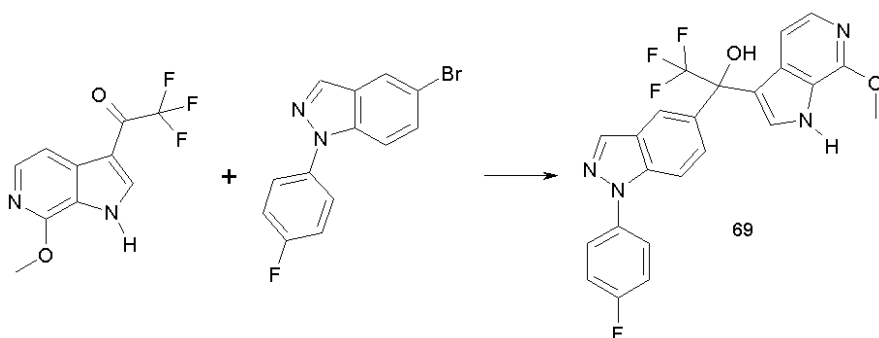
DMF（2mL）中のピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン（240 mg、1.04ミリモル）の溶液を0に冷却し、NaH（91.8mg、2.29ミリモル、油中60%の分散液）で処理した。ガスの発生が停止した後、ヨウ化メチル（98.0μL、1.57ミリモル）を添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を水（2mL）に注ぎ、酢酸エチル（2mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物をSiO₂（分取TLC、CH₂Cl₂中5%のメタノール、4回展開）で精製した。所望のバンドを集め、SiO₂（CH₂Cl₂中0-10%のメタノール、勾配）で更に精製して標題化合物（74.0mg、29%）を得た。

20

【0295】

実施例69：2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール

【化129】



30

【0296】

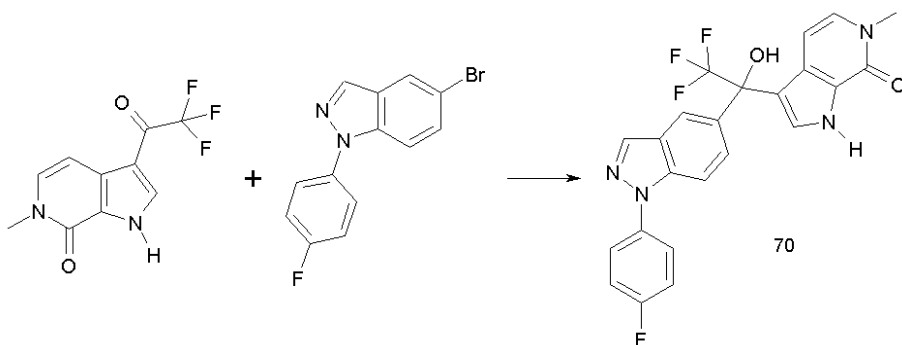
標題化合物（76.8 mg、収率75%）を実施例1に記載された方法に従って2,2,2-トリフルオロ-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノン（55.0 mg、0.225ミリモル）から調製した。MS m/z 457.31 (MH⁺)

【0297】

実施例70：6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

40

【化130】



10

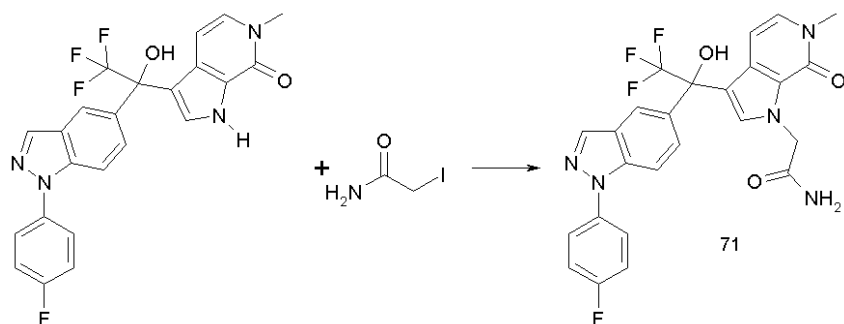
【0298】

標題化合物 (48.5 mg、収率35%) を実施例1に記載された方法に従って6-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (74.0 mg、0.303ミリモル) から調製した。

【0299】

実施例71: 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド

【化131】



20

【0300】

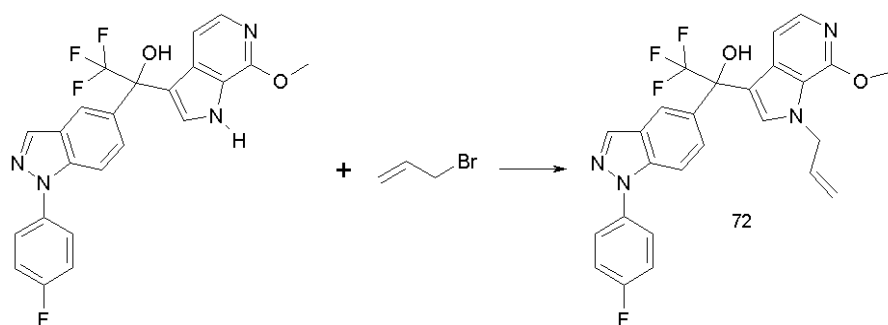
標題化合物 (29.5 mg、収率66%) を実施例4に記載された方法に従って6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (40.0 mg、0.088ミリモル) から調製した。MS m/z 514.39 (MH⁺)

30

【0301】

実施例72: 1-(1-アリル-7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化132】



40

【0302】

標題化合物 (46.2 mg、収率79%) を実施例4に記載された方法に従って2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2

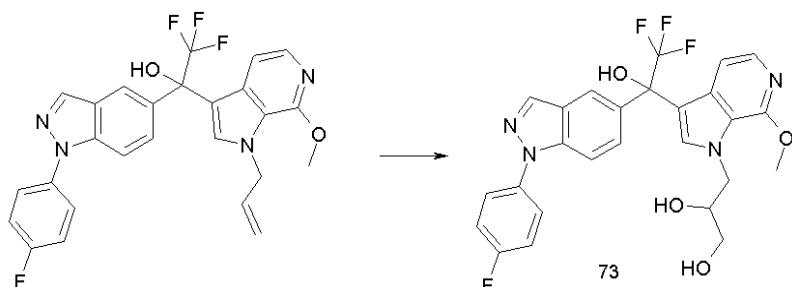
50

,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール (54.0 mg、0.118ミリモル) から調製した。MS m/z 497.47 (MH⁺)

【0303】

実施例73: 3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール

【化133】



10

【0304】

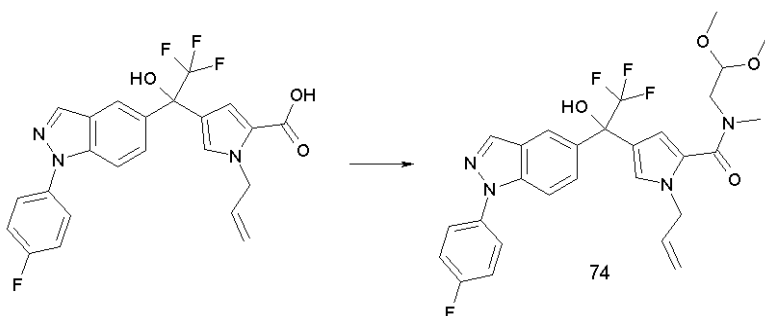
標題化合物 (19.4 mg、収率40%) を実施例34に記載された方法に従って1-(1-アリル-7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (46.0 mg、0.093ミリモル) から調製した。MS m/z 531.41 (MH⁺)

20

【0305】

実施例74: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 (2,2-ジメトキシエチル)メチルアミド

【化134】



30

【0306】

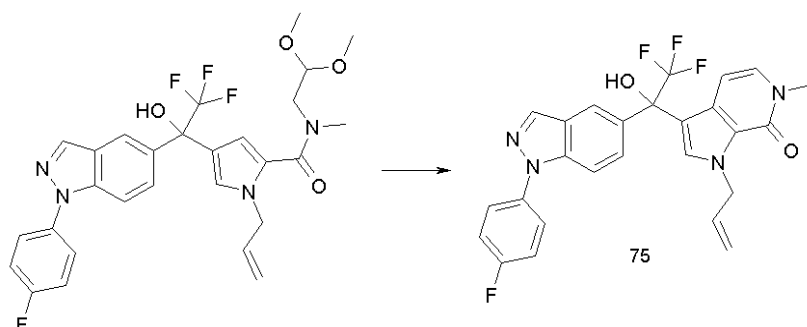
標題化合物 (268 mg、99%) を実施例40に記載された方法に従って1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 (220.0 mg、0.479ミリモル) から調製した。

【0307】

実施例75: 1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

40

【化135】



10

【0308】

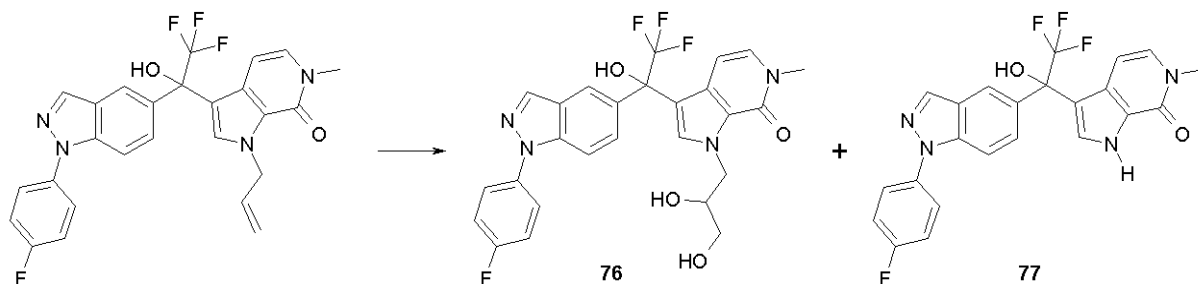
エーテル (2mL) 中の1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 (2,2-ジメトキシエチル)メチルアミド (100 mg、0.178ミリモル) の室温の溶液に、 H_2SO_4 (50 μ L) を添加した。13時間後、その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3mL) で慎重に反応停止し、酢酸エチル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣を SiO_2 によるクロマトグラフィー (ヘキサン中0-80%の酢酸エチル、勾配) により精製して標題化合物84mg (95%) を得た。MS m/z 497.36 (MH^+)、融点91 -93

20

【0309】

実施例76: 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン及び実施例77: 6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン

【化136】



30

【0310】

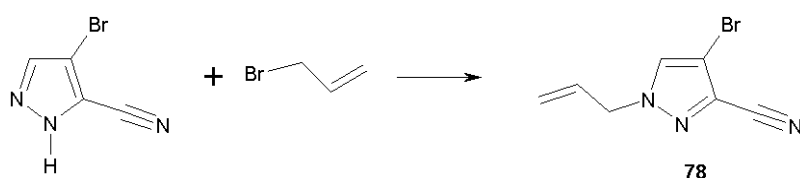
標題化合物 (76 : 32.2mg、36% ; 及び77 : 4.7mg、6%) を実施例34に記載された方法に従って1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン (84.0 mg、0.169ミリモル) から調製した。夫々、MS m/z 531.45 (MH^+) 及び m/z 457.33 (MH^+)

40

【0311】

実施例78: 1-アリル-4-ブromo-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

【化137】



【0312】

標題化合物 (564mg、収率46%) を実施例38に記載された方法に従って4-ブromo-2H-ピ

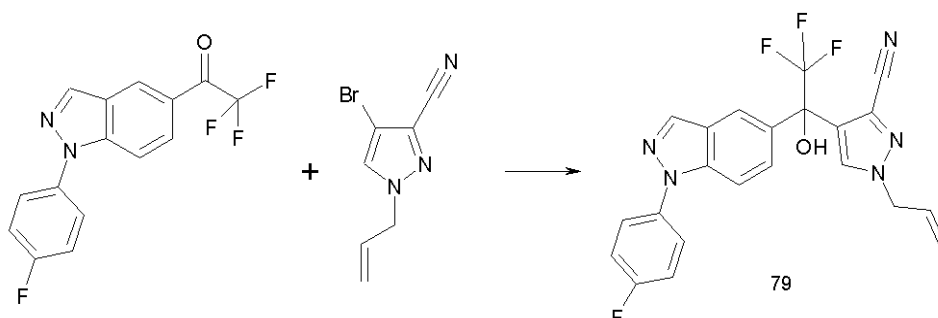
50

ラゾール-3-カルボニトリル（市販品、1.00 g、0.581ミリモル）から調製した。MS m/z 497.47 (MH⁺)

【0313】

実施例79: 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

【化138】



10

【0314】

乾燥エーテル（2mL）中の1-アリル-4-ブromo-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル（116.6 mg、0.550ミリモル）の冷却（-78^o）溶液に、n-BuLi（190 μL、ヘキサン中2.5M、0.475ミリモル）を添加した。2分後、THF（2mL）中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン（154 mg、0.500ミリモル）の冷却（-78^o）溶液を添加した。15分後、その混合物を室温に温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液10mLで反応停止し、エチルエーテル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水（10mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂によるクロマトグラフィー（ヘキサン中0-50%の酢酸エチル、勾配）により精製して標題化合物152mg（69%）を得た。MS m/z 422.96 (MH⁺)

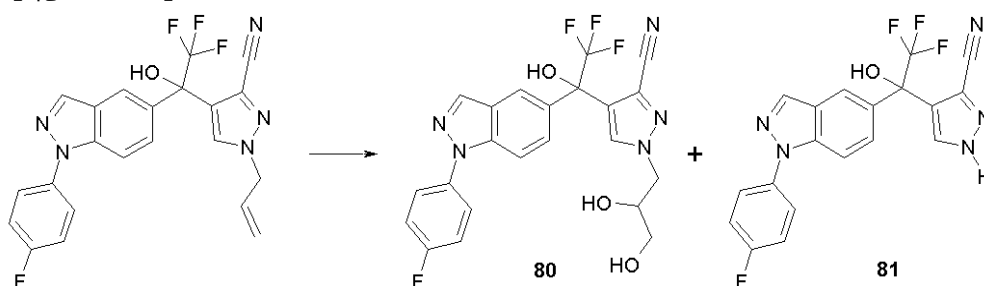
20

【0315】

実施例80: 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル、及び実施例81: 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

30

【化139】



40

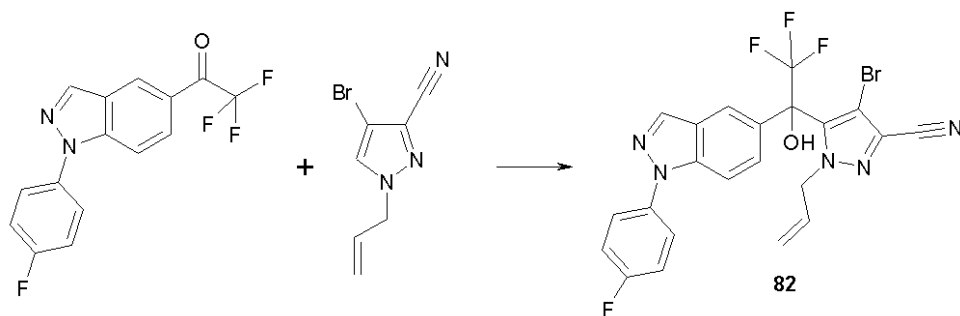
【0316】

標題化合物（夫々、47.8mg、収率63%；5.2mg、収率8%）を実施例34に記載された操作に従って1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル（70.3 mg、0.159ミリモル）から調製した。夫々、MS m/z 476.30 (MH⁺)、m/z 402.20 (MH⁺)

【0317】

実施例82: 1-アリル-4-ブromo-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

【化140】



10

【0318】

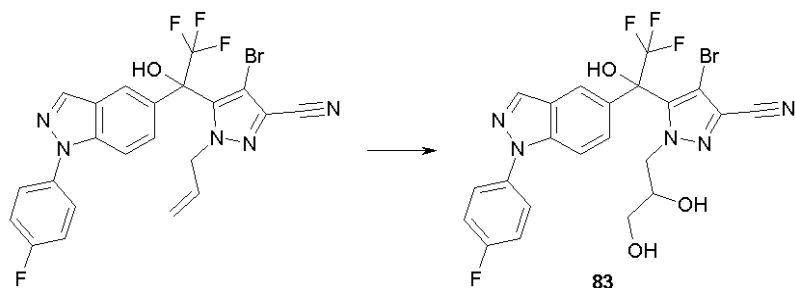
乾燥THF (2mL) 中の1-アリル-4-プロモ-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (116 mg、0.550ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (367 μ L、ヘキサン中の1.5M溶液、0.55ミリモル) を添加した。5分後、THF2mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン (154 mg、0.500ミリモル) の冷却 (-78) 溶液を添加した。15分後、その混合物を室温に温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液10mLで反応停止し、エチルエーテル10mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ によるクロマトグラフィー(ヘキサン中0-50% の酢酸エチル、勾配)にかけて標題生成物213mg (82%) を得た。MS m/z 520.19/522.20 (M⁺)

20

【0319】

実施例83: 4-プロモ-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル

【化141】



30

【0320】

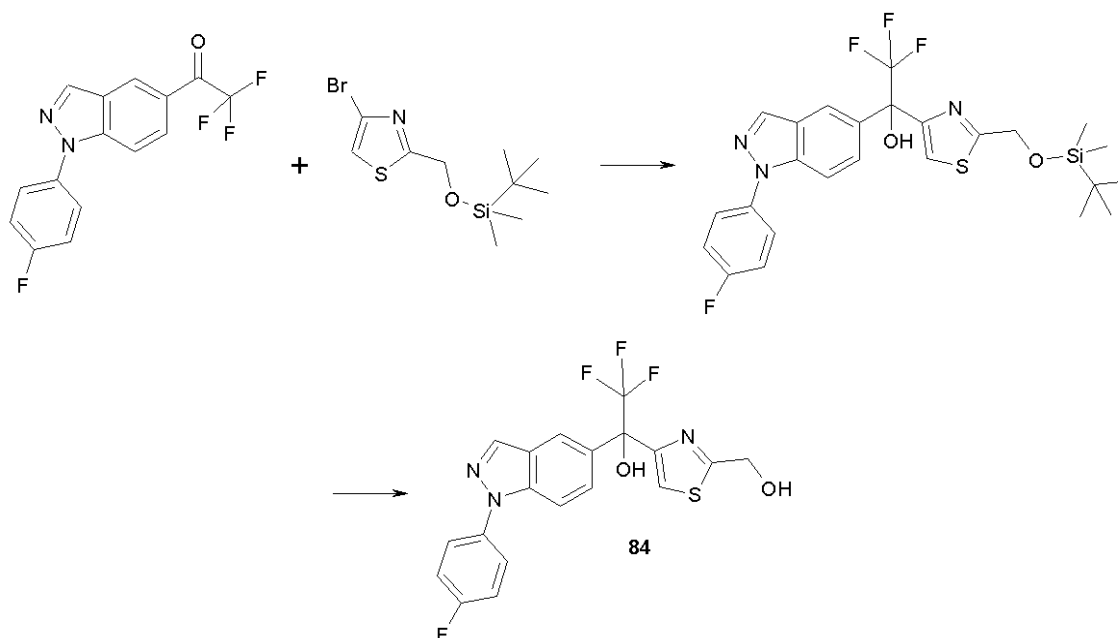
標題化合物 (29.3mg、55%) を実施例34に記載された方法に従って1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (50.3 mg、0.097ミリモル) から調製した。MS m/z 554.28/556.22 (M⁺)

【0321】

実施例84: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-イル)エタノール

40

【化142】



【0322】

乾燥エーテル (5mL) 中の4-プロモ-2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)チアゾール (339 mg、1.10ミリモル) (Nicolauら, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 665-697 により記載された操作に従って調製した) の冷却 (-78) 溶液に、n-BuLi (440 μ L、ヘキサン中2.5M、1.10ミリモル) を添加した。2分後、乾燥エーテル5mL中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン (308 mg、1.00ミリモル) の冷却 (-78) 溶液を添加した。15分後、その混合物を室温に温め、飽和塩化アンモニウム水溶液20mLで反応停止し、ジエチルエーテル20mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水20mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ によるクロマトグラフィー(ヘキサン中0-30%の酢酸エチル、勾配)にかけて1-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)チアゾール-4-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール358mg (67%) を得た。MS m/z 538.97 (MH⁺)

20

30

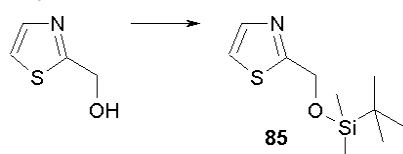
THF15mL中の1-[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)チアゾール-4-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール (300 mg、0.558ミリモル) の冷却 (0) 溶液に、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (0.670mL、THF中の1M溶液、0.67ミリモル) を添加した。その混合物を室温に温めた。30分後、その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液50mLで反応停止し、ジエチルエーテル50 mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水20mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ によるクロマトグラフィー(ヘキサン中0-50%の酢酸エチル) にかけて標題化合物230mg (97%) を得た。MS m/z 424.71 (MH⁺)

40

【0323】

実施例85: 2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)チアゾール

【化143】



【0324】

CH₂Cl₂中のチアゾール-2-イルメタノール (1.00 g、8.684ミリモル) の室温の溶液に、

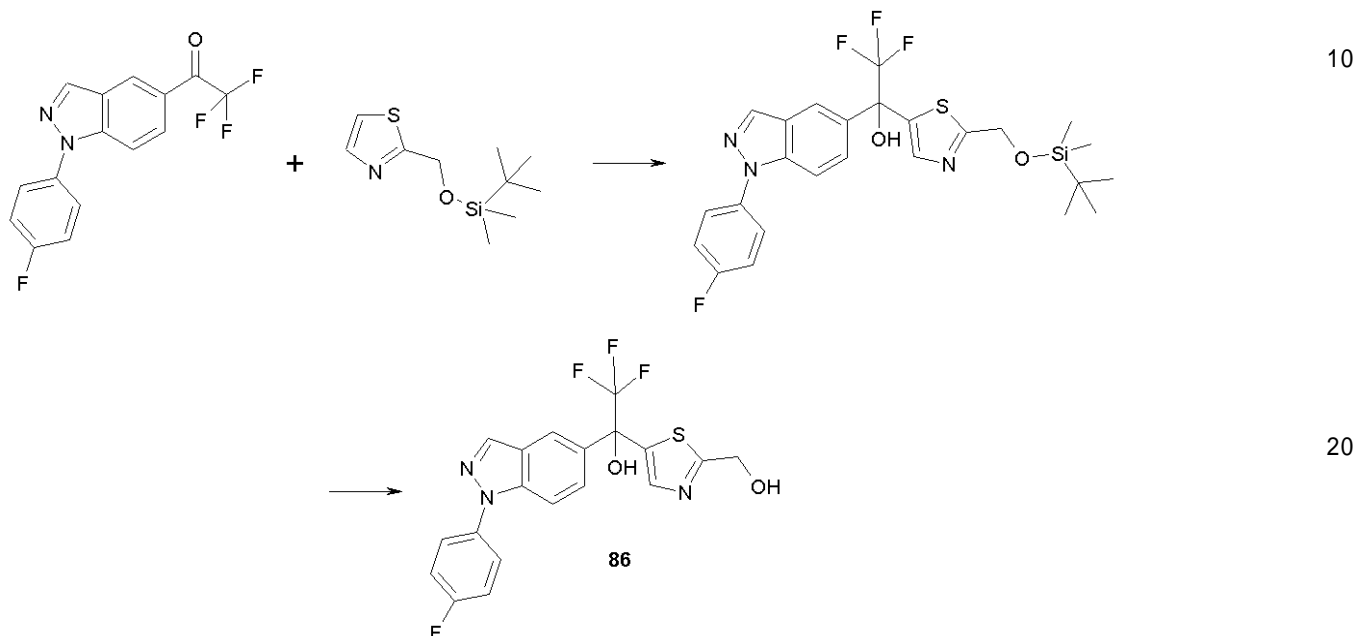
50

イミダゾール(1.18 g、17.4ミリモル)、続いてtert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.70 g、11.3ミリモル)を添加した。30分後、その混合物をMeOH2mLで反応停止し、シリカゲルのパッドに通し、CH₂Cl₂ (700 mL) で溶離し、真空で濃縮して標題化合物2.01g (100%)を得た。

【0325】

実施例86: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-5-イル)エタノール

【化144】



【0326】

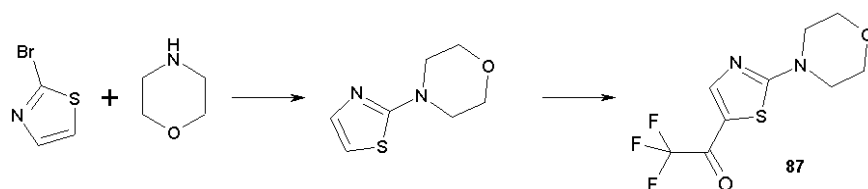
標題化合物 (73.1mg、全収率17%) を2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチル-チアゾール-4-イル)エタノールの合成について記載された方法 (実施例84) に従って2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)チアゾール (242 mg、1.06ミリモル) から調製した。MS m/z 424.48 (MH⁺)

30

【0327】

実施例87: 2,2,2-トリフルオロ-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール

【化145】



【0328】

モルホリン (2.09mL、24.0ミリモル) 中の2-ブromoチアゾール (356 μL、4.00ミリモル) の溶液をシールした管中で100 °Cで温めた。61時間後、その混合物を室温に冷却し、水20mLで希釈し、ジエチルエーテル30mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水30mLづつで5回、食塩水30mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ によるクロマトグラフィー (ヘキサン中20-100%の酢酸エチル、勾配) にかけて4-チアゾール-2-イル-モルホリン513mg (75%) を得た。

CH₂Cl₂ (1mL) 中の4-チアゾール-2-イル-モルホリン (340 mg、2.00ミリモル) の室温の溶液に、無水トリフルオロ酢酸 (565 μL、4.0ミリモル) を滴下して添加した。その混合物を45 °Cで温めた。16時間後、反応液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液5mLで中和した。有機相を分離し、水層をCH₂Cl₂ 15mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄

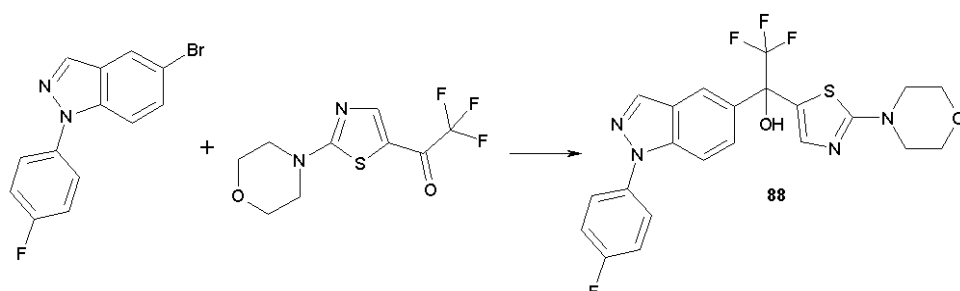
50

し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル（20-100% 勾配）を使用して残渣をSiO₂ で精製して標題化合物463mg（87%）を得た。MS m/z 267.18 (MH⁺)

【0329】

実施例88: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノール

【化146】



10

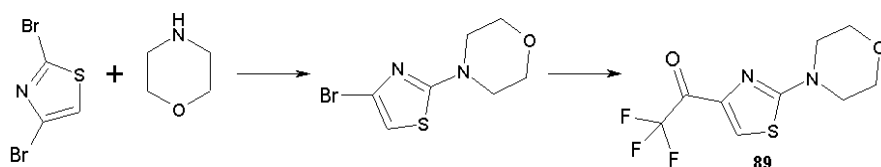
【0330】

標題化合物（59.3mg、全収率17%）を実施例1に記載された方法に従って2,2,2-トリフルオロ-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)エタノン（200 mg、0.750ミリモル）から調製した。MS m/z 479.36 (MH⁺)

【0331】

実施例89: 2,2,2-トリフルオロ-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノン

【化147】



20

【0332】

モルホリン（4.0mL、22.3ミリモル）中の2,4-ジブプロモチアゾール（500 mg、2.06ミリモル）の溶液をシールした管中で50 で温めた。16時間後、その混合物を室温に冷却し、水20mLで希釈し、ジエチルエーテル30mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を水30mLづつで5回、食塩水30mLで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル（0-30% 勾配）を使用して残渣をSiO₂ でクロマトグラフィーにかけて4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリン458mg（89%）を得た。

30

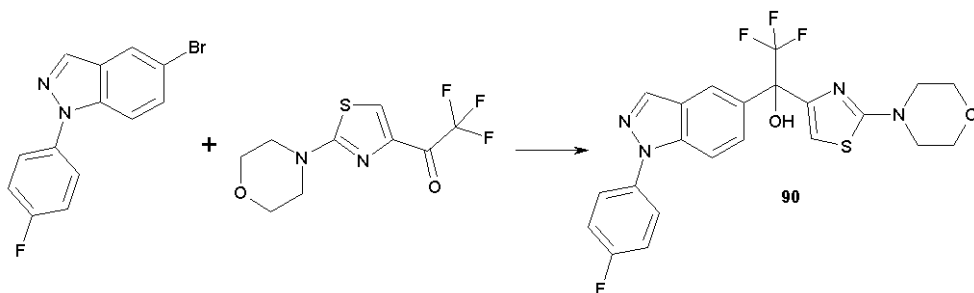
乾燥ジエチルエーテル（10mL）中の4-(4-プロモチアゾール-2-イル)モルホリン（249 mg、1.00ミリモル）の冷却（-78 ）溶液に、n-BuLi（480 μL、ヘキサン中2.5 M、1.20ミリモル）を添加した。20分後、THF（10mL）中の2,2,2-トリフルオロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（224 μL、2ミリモル）の溶液を10分間にわたって添加した。30分後、その混合物を0 に温めた。30分後、その混合物を水10mLで反応停止し、室温に温め、酢酸エチル10mLづつで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン（20-100% 勾配）を使用して残渣をSiO₂ で2回精製して標題化合物125mg（47%）を得た。

40

【0333】

実施例90: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール

【化148】



【0334】

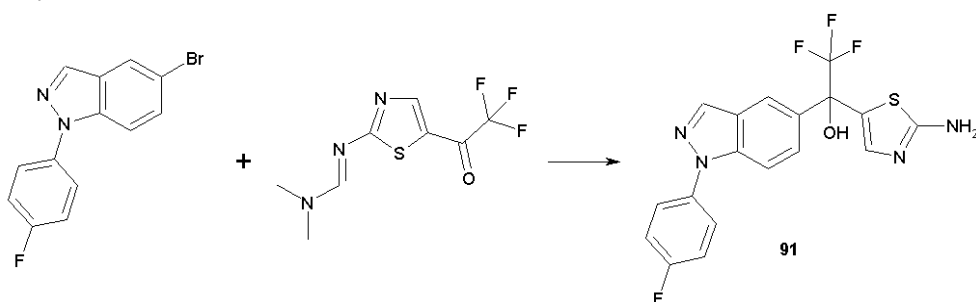
標題化合物 (66.5mg、全収率30%) を実施例1に記載された方法に従って2,2,2-トリフルオロ-1-(2-モルホリン-4-イルチアゾール-4-イル)エタノン (124 mg、0.466ミリモル) から調製した。MS m/z 479.29 (MH⁺)

10

【0335】

実施例91: 1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール

【化149】



20

【0336】

乾燥THF (3mL) 中のプロモフェニルインダゾール (655 mg、2.25ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、n-BuLi (990 μL、ヘキサン中2.5 M、2.48ミリモル) を添加した。20分後、THF2mL中のN,N-ジメチル-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-チアゾール-2-イル]-ホルムアミジン (565 mg、2.25ミリモル、市販) の冷却 (-78) 溶液を5分の期間にわたって添加した。30分後、その混合物を水10mLで反応停止し、室温に温め、酢酸エチル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をTHF (2mL) と水 (2mL) の混合物に溶解し、2 M HCl (1 mL) を添加した。18時間攪拌した後、その混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液30mLで反応停止し、酢酸エチル30mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン (0-100% 勾配) を使用して残渣をSiO₂ で精製した。所望の生成物を含む画分を溜め、SiO₂ (ヘキサン中0-100% の酢酸エチル、遅い勾配) で更に精製して標題化合物を黄色のフォームとして得た。MS m/z 409.25 (MH⁺)

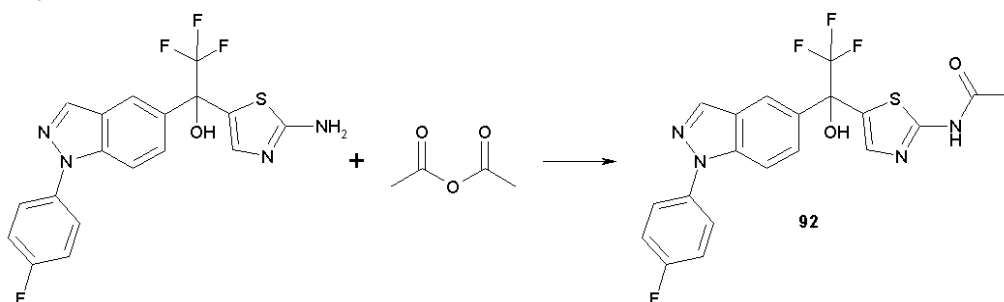
30

【0337】

実施例92: N-(5-{2,2-ジフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシプロピル}チアゾール-2-イル)アセトアミド

40

【化150】



50

【0338】

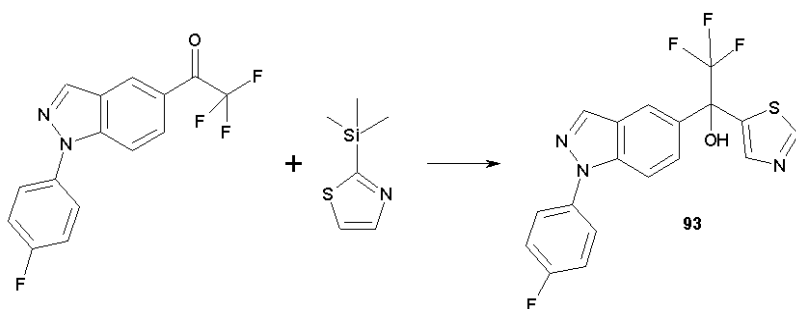
CH₂Cl₂ 2mL中のそのアミン (45.0mg、0.11ミリモル) の室温の溶液に、ピリジン (44.5 μL、0.550ミリモル)、続いて無水酢酸 (12.5 μL、0.132ミリモル) を添加した。15時間後、その混合物を1N NaOH水溶液 (3mL) で反応停止し、CH₂Cl₂ 5mLずつで3回抽出した。水層を酢酸 (pH 7) で酸性にし、酢酸エチル5mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をSiO₂ (分取TLC、CH₂Cl₂ 中5%のMeOH、3回展開した) で精製して標題化合物22mg (44%) を得た。MS m/z 451.32 (MH⁺)

【0339】

実施例93: 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール

10

【化151】



20

【0340】

乾燥エーテル (2mL) 中の2-トリメチルシリニル-チアゾール (157 mg、1.00ミリモル) の冷却 (-78) 溶液に、n-BuLi (440 μL、ヘキサン中2.5 M、1.10ミリモル) を添加した。30分後、乾燥エーテル (2mL) 中の2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノン (154 mg、0.50ミリモル) の溶液を添加した。1時間後、その混合物を室温に温め、飽和重炭酸ナトリウム水溶液10mLで反応停止し、エチルエーテル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水10mLで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗生成物202mgを得た。THF (2mL) 中の粗生成物 (100 mg) の溶液に、2 M HCl (1 mL) を添加し、その混合物を一夜撹拌した。次いでその混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液10mLで反応停止し、酢酸エチル10mLずつで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン (0-100% 勾配) を使用してその混合物をSiO₂ で精製して標題化合物38.4mg (2工程にわたって39%) を得た。MS m/z 394.26 (MH⁺)

30

【0341】

生物学的性質の評価

本発明の化合物を蛍光偏光競合結合アッセイによりステロイド受容体への結合について評価した。そのアッセイに使用した組換えグルココルチコイド受容体 (GR) 複合体の調製についての詳細な記載が2002年5月20日に出願された米国特許出願公開US2003/0017503に記載されており、参考として本明細書にそのまま含まれる。通常文献操作 (M. Ponsら, J. Steroid Biochem., 1985, 22, 267-273頁) を使用して、テトラメチルローダミン (TAMRA) 標識デキサメタゾンプローブの調製を行なった。

40

A. グルココルチコイド受容体競合結合アッセイ

工程1. 蛍光プローブの特性決定

蛍光プローブの最大の励起及び発光に関する波長を最初に測定すべきである。このようなプローブの例はローダミン (TAMRA) 標識デキサメタゾンである。

次いでステロイド受容体に関するプローブのアフィニティを滴定実験で測定した。上記励起及び発光最大値を使用して、アッセイ緩衝液中のプローブの蛍光偏光値をSLM-8100フルオロメーターで測定した。発現ベクター溶解産物のアリコートを追加し、偏光値の更なる変化が観察されなくなるまで、蛍光偏光を夫々の添加後に測定した。非線形最小自乗回帰分析を使用してプローブに結合する溶解産物について得られた偏光値からプローブの

50

解離定数を計算した。

【0342】

工程2. プローブ結合のインヒビターについてのスクリーニング

このアッセイは蛍光偏光 (FP) を使用して昆虫発現系から調製されたヒトグルココルチコイド受容体 (GR) 複合体への結合についてテトラメチルローダミン (TAMRA) 標識デキサメタゾンと競合する試験化合物の能力を定量する。そのアッセイ緩衝液は10mM TES、50mM KCl、20mM $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、1.5mM EDTA、0.04% w/v CHAPS、10% v/v グリセロール、1mM ジチオスレイトール、pH 7.4であった。試験化合物をニートDMSO中で1mMまで溶解し、次いで10% v/v DMSOで補給されたアッセイ緩衝液中で10xアッセイ濃度に更に希釈した。試験化合物を96ウェルポリプロピレンプレート中で10%のDMSO含有緩衝液中で10xアッセイ濃度で連続希釈した。結合反応混合物を夫々のウェルへの下記のアッセイ成分の連続添加により96ウェル黒色ダイネックスマイクロタイプレート中で調製した：10x試験化合物溶液15 μL 、アッセイ緩衝液中で1:170に希釈されたGR含有バキュロウイルス溶解産物85 μL 、及び15nM TAMRA標識デキサメタゾン50 μL 。陽性対照は試験化合物を含まない反応混合物であり、陰性対照 (ブランク) は0.7 μM ~ 2 μM のデキサメタゾンを含む反応混合物であった。その結合反応液を室温で1時間インキュベートし、次いで設置されたローダミン561ダイクロイックミラーを用いて550nm励起及び580nm発光にセットしたLJLアナリスト中で蛍光偏光について読み取った。IC₅₀ 値を4パラメーターロジスティック式へのFPシグナルデータの反復非線形曲線フィッティングにより測定した。

グルココルチコイド受容体に結合するとわかった化合物はGRについての化合物の選択性を評価するためにプロゲステロン受容体 (PR)、エストロゲン受容体 (ER)、及びミネラルココルチコイド受容体への結合について評価し得る。PR及びMRに関するプロトコルは下記の例外でもって上記PR方法と同じである。PR昆虫細胞溶解産物を1:7.1に希釈し、MR溶解産物を1:9.4に希釈する。PRプローブはアッセイ中で5nMの最終濃度で使用された、TAMRA標識ミフェプリストンであり、陰性対照 (ブランク) は0.7 μM ~ 2 μM のミフェプリストンを含む反応液であった。

ERプロトコルは上記プロトコルと同様であるが、PanVeraキット受容体、蛍光標識プローブを使用する。アッセイ成分は上記と同じ容積でつくられて、15nMのER及び1nMのES2プローブについて最終アッセイ濃度を生じる。加えて、添加の成分順序は上記アッセイから変更される。プローブが最初にプレートに添加され、続いて受容体及び試験化合物が添加される。プレートが設置されたフルオレセイン505ダイクロイックミラーで485nmの励起及び530nmの発光にセットされたLJLアナリストで読み取られる。

グルココルチコイド受容体に結合することがわかった化合物は背景技術に記載されたアッセイ (C.M. Bamberger及びH.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30(suppl.3) 6-9) 又は以下に記載されるアッセイにより転写活性化及び転写抑制の解離について評価し得る。

【0343】

B. グルココルチコイド受容体細胞アッセイ

1. 繊維芽細胞中のアロマターゼの誘導 (転写活性化に関する細胞アッセイ)

グルココルチコイド受容体 (GR) への合成リガンドであるデキサメタゾンは、ヒト包皮繊維芽細胞中のアロマターゼの発現を誘導する。アロマターゼの活性は培地中のエストラジオールへのテストステロンの変換により測定される。GRへの結合を示す化合物はヒト包皮繊維芽細胞中でアロマターゼ活性を誘導するそれらの能力について評価される。

ヒト包皮繊維芽細胞 (ATCCカタログ番号CRL-2429、表示CCD112SK) が10%の木炭濾過FBS (クロンテックカタログ番号SH30068) 及びゲンタマイシン (ギブコBRLライフテクノロジーズカタログ番号15710-064) を補給されたイスコブ改良ダルベッコ培地 (ギブコBRLライフテクノロジーズカタログ番号12440-053) 中で使用の5日前にウェル当り50,000の細胞で96ウェルプレートに塗布される。実験の日に、ウェル中の培地が新しい培地で交換される。細胞が試験化合物で 10^{-5}M ~ 10^{-8}M の最終濃度まで処理され、テストステロンで300ng/mLの最終濃度まで処理される。夫々のウェルは100 μL の合計容積を有する。サンプルが2

10

20

30

40

50

回反復でつくられる。対照ウェルは(a)テストステロンのみを受けるウェル、及び(b)アロマトラーゼの最大誘導を得るためのテストステロン + 2 μ Mのデキサメタゾンを受けるウェルを含む。プレートが37 で一夜(15~18時間)インキュベートされ、上澄みがインキュベーションの終了時に回収される。エストラジオール用のELISAキット(ALPCO製、アメリカン・ラボラトリー・プロダクツカタログ番号020-DR-2693から得られた)を製造業者の指示に従って使用して、上澄み中のエストラジオールが測定される。エストラジオールの量は夫々のウェル中のELISAシグナルに反比例する。試験化合物によるアロマトラーゼ誘導の程度がデキサメタゾンに対する相対%として表される。試験化合物のEC₅₀値が非線形曲線フィッティングにより誘導される。

【0344】

2. 繊維芽細胞中のIL-6生成の抑制(転写抑制に関する細胞アッセイ)

ヒト包皮繊維芽細胞は炎症性サイトカインIL-1による刺激に应答してIL-6を生成する。IL-6の生成により測定される、この炎症应答は、グルココルチコイド受容体(GR)への合成リガンドであるデキサメタゾンにより有効に抑制し得る。GRへの結合を示す化合物がヒト包皮繊維芽細胞中のIL-6生成を抑制するそれらの能力について評価される。

ヒト包皮繊維芽細胞(ATCCカタログ番号CRL-2429)が10%の木炭濾過FBS(クロンテックカタログ番号SH30068)及びゲンタマイシン(ギブコBRLライフテクノロジーズカタログ番号15710-064)を補給されたイスコブ改良ダルベッコ培地(ギブコBRLライフテクノロジーズカタログ番号12440-053)中で使用前日にウェル当り5,000の細胞で96ウェルプレートに塗布される。次の日に、ウェル中の培地が新しい培地と交換される。細胞がIL-1(rhIL-1、R & Dシステムズカタログ番号200-LA)で1ng/mLの最終濃度まで処理され、ウェル当り200 μ Lの合計容積で試験化合物で 10^{-5} M~ 10^{-8} Mの最終濃度まで処理される。サンプルが2回反復で行なわれる。バックグラウンド対照ウェルは試験化合物又はIL-1を受けない。陽性対照ウェルはIL-1のみを受け、IL-6生成の最大(又は100%)量に相当する。プレートが37 で一夜(15~18時間)インキュベートされ、上澄みがインキュベーションの終了時に回収される。上澄み中のIL-6レベルがIL-6用のELISAキット(メドシステムズ・ダイアグノスチクスGmbH、ピエナ、オーストリア、カタログ番号BMS213TEN)により製造業者の指示に従って測定される。試験化合物によるIL-6の抑制の程度が陽性対照に対する%で表される。試験化合物のIC₅₀値が非線形曲線フィッティングにより誘導される。

グルココルチコイド受容体に結合する化合物のアゴニスト又はアンタゴニスト活性の評価がアッセイのいずれかにより測定し得る。

【0345】

3. ラット肝細胞癌細胞中のチロシンアミノトランスフェラーゼ(TAT)誘導の変調

ラット肝細胞癌細胞中のチロシンアミノトランスフェラーゼ(TAT)の誘導におけるアゴニスト又はアンタゴニスト活性に関する化合物の試験

H4-II-E-C3細胞を10%熱不活化FBS及び1%非必須アミノ酸を含むMEM培地中で96ウェルプレート(20,000の細胞/100 μ L/ウェル)中で一夜インキュベートした。次の日に、細胞を示された濃度のデキサメタゾン又は試験化合物(DMSO中に溶解、0.2%の最終DMSO濃度)で18時間にわたって刺激した。対照細胞を0.2%DMSOで処理した。18時間後、細胞を0.1%トリトンX-100を含む緩衝液中で溶解し、チロシン及び基質としてのアルファ-ケトグルタレートを使用して、TAT活性を測光アッセイで測定した。

アンタゴニスト活性を測定するために、試験化合物を細胞に適用する直前に、肝細胞癌細胞をデキサメタゾン(3×10^{-9} M~ 3×10^{-8} Mの濃度範囲)の添加により前もって刺激した。ステロイド非選択的GR/PRアンタゴニストミフェプリストンを対照として使用した。

【0346】

4. ヒーラ細胞中のMMTV-Luc誘導の変調

ヒーラ細胞中のMMTV(マウス乳癌ウイルス)プロモーターの刺激におけるアゴニスト又はアンタゴニスト活性についての化合物の試験

ヒーラ細胞をルシフェラーゼ遺伝子の前にクローン化されたMMTV-LTR(転写開始部位に対し-200~+100)の断片を含むpHHLucプラスミド(Norden, 1988)及び選択的抗生物質GE

10

20

30

40

50

NETICIN (登録商標) に対する耐性を構成的に発現するpcDNA3.1プラスミド (インビトロゲン) で安定に同時トランスフェクトした。MMTVプロモーターの最良の誘導を有するクローンを選択し、更なる実験に使用した。

細胞をフェノールレッドを含まない、3% CCS (木炭処理されたウシ血清) を補給されたDMEM培地中で一夜培養し、次いで96ウェルプレート (15,000の細胞/100 μ L/ウェル) に移した。次の日に、MMTVプロモーターの活性化をDMSOに溶解された試験化合物又はデキサメタゾン (最終濃度0.2%) の添加により刺激した。対照細胞をDMSOのみで処理した。18時間後に、細胞を細胞溶解試薬 (プロメガ、カタログ番号E1531) で溶解し、ルシフェラーゼアッセイ試薬 (プロメガ、カタログ番号E1501) を添加し、ルミノメーター (BMG、オッフエンブルグ) を使用してグロールミネセンスを測定した。

アンタゴニスト活性を測定するために、試験化合物を細胞に適用する直前に、MMTVプロモーターをデキサメタゾン ($3 \times 10^{-9} \text{M} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$) の添加により前もって刺激した。ステロイド非選択的GR/PRアンタゴニストミフェプリストンを対照として使用した。

【0347】

5. U937細胞中のIL-8生成の変調

U-937細胞中のLPS誘導IL-8分泌のGR媒介抑制におけるアゴニスト又はアンタゴニスト活性に関する化合物の試験

U-937細胞を10% CCS (木炭処理ウシ血清) を含むRPMI1640培地中で2~4日間インキュベートした。細胞を96ウェルプレートに移し (40,000の細胞/100 μ L/ウェル)、デキサメタゾン又は試験化合物 (DMSOに溶解された、最終濃度0.2%) の存在下又は不在下で1 μ g/mLのLPS (PBSに溶解された) で刺激した。対照細胞を0.2%のDMSOで処理した。18時間後に、“OptEIAヒトIL-8セット” (ファーマンゲン、カタログ番号2654KI) を使用して、細胞上澄み中のIL-8濃度をELISAにより測定した。

アンタゴニスト活性を測定するために、試験化合物を細胞に適用する直前に、LPS誘導IL-8分泌をデキサメタゾン ($3 \times 10^{-9} \text{M} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$) の添加により抑制した。ステロイド非選択的GR/PRアンタゴニストミフェプリストンを対照として使用した。

【0348】

6. ヒーラ細胞中のICAM-Luc発現の変調

ヒーラ細胞中のICAMプロモーターのTNF-アルファ誘導活性化の抑制におけるアゴニスト又はアンタゴニスト活性に関する化合物の試験

ヒーラ細胞をルシフェラーゼ遺伝子の前にクローン化されたヒトICAMプロモーター (転写開始部位に対し-1353~-9、Ledebur及びParks, 1995) の1.3kb断片を含むプラスミド及び抗生物質GENETICIN (登録商標) に対する耐性を構成的に発現するpcDNA3.1プラスミド (インビトロゲン) で安定に同時トランスフェクトした。ICAMプロモーターの最良の誘導を有するクローンを選択し、更なる実験に使用した。細胞を3% CCSを補給されたDMEM培地中で96ウェルプレート (15,000の細胞/100 μ L/ウェル) に移した。次の日に、ICAMプロモーターの活性化を10ng/mLの組換えTNF-アルファ (R & Dシステム、カタログ番号210-TA) の添加により誘導した。同時に、細胞を試験化合物又はデキサメタゾン (DMSOに溶解された、最終濃度0.2%) で処理した。対照細胞をDMSOのみで処理した。18時間後に、細胞を細胞溶解試薬 (プロメガ、カタログ番号E1531) で溶解し、ルシフェラーゼアッセイ試薬 (プロメガ、カタログ番号E1501) を添加し、ルミノメーター (BMG、オッフエンブルグ) を使用してグロールミネセンスを測定した。

アンタゴニスト活性を測定するために、試験化合物を細胞に適用する直前に、ICAMプロモーターのTNF-アルファ誘導活性化をデキサメタゾン ($3 \times 10^{-9} \text{M} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$) の添加により抑制した。ステロイド非選択的GR/PRアンタゴニストミフェプリストンを対照として使用した。

【0349】

一般に、上記アッセイにおける好ましい効力範囲は0.1nM~10 μ Mであり、更に好ましい効力範囲は0.1nM~1 μ Mであり、最も好ましい効力範囲は0.1nM~100nMである。

本発明の代表的な化合物を試験し、上記アッセイの一つ以上でグルココルチコイド受容

10

20

30

40

50

体機能のモジュレーターとしての活性を示した。例えば、本発明の下記の代表的な化合物はGR結合アッセイで強力な活性(0.1nM~100nM)を示した。

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;

2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

【0350】

3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;

2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;

(1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}-ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

【0351】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

10

20

30

40

50

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

【 0 3 5 2 】

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

【 0 3 5 3 】

3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(6-プロモ-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;

10

20

30

40

50

4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;

1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

【 0 3 5 4 】

3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシ-ベンジル)-6-ピニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;

1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;

【 0 3 5 5 】

1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;

4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;

2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1

10

20

30

40

50

-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]エタノール;
 (3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;

【0356】

1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン; 10
 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルアミド;
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルプロピル)アミド
 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸プロピルアミド; 20
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル; 及び
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール、 30
 又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【0357】

本発明の下記の化合物は繊維芽細胞中のIL-6生成を抑制することにより1000nM以下の反発的活性及び50%より大きい効力を示した(転写抑制に関する細胞アッセイ)。

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール; 40
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール; 50

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

【0358】

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;

1-(6-ブromo-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;

2-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;

4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;

【0359】

1-(1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

1-(1-アリル-6-ブromo-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

3-(6-ブromo-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;

3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;

1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;

1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;

1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリ

10

20

30

40

50

フルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール；
 5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン；
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル；
 【0360】

1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル；

2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール；

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール；

1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]エタノール；

3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール；

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール；

(3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド；

3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン； 及び

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド、

又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【0361】

治療上の使用方法

先に指摘したように、本発明の化合物はグルココルチコイド受容体機能を変調するのに有益である。そうする際に、これらの化合物はグルココルチコイド受容体機能により媒介され、又はグルココルチコイド受容体機能の変調から利益を受ける疾患状態及び症状の治療に治療上の使用を有する。

本発明の化合物はグルココルチコイド受容体機能を変調するので、それらは非常に有益な抗炎症活性及び抗アレルギー活性、免疫抑制活性、並びに抗増殖活性を有し、それらは疾患状態及び症状の治療のための、特に以下に示される医薬組成物の形態の、薬物として患者に使用し得る。

本発明のアゴニスト化合物は炎症プロセス、アレルギープロセス、及び/又は増殖プロセスにより伴われる下記の疾患状態又は指示の治療のための薬物として患者に使用し得る。

(i) 肺疾患：あらゆる発生の慢性、閉塞性肺疾患、特に気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)；成人呼吸困難症候群(ARDS)；気管支拡張；種々の発生の気管支炎；拘束性肺疾患の全ての形態、特にアレルギー性肺炎；肺浮腫の全ての形態、特にトキシック肺浮腫；あらゆる発生の間質性肺疾患の全ての形態、例えば、放射線肺炎；並びにサルコイドーシス及び肉芽腫症、特にベック病；

(ii) リウマチ疾患もしくは自己免疫疾患又は関節疾患：リウマチ疾患の全ての形態、特に慢性関節リウマチ、急性リウマチ熱、及びリウマチ性多筋痛；反応性関節炎；リウマチ性軟組織疾患；その他の発生の炎症性軟組織疾患；変性関節疾患における関節性症候(関節症)；トラウマ性関節炎；あらゆる発生の膠原症、例えば、全身性エリテマトーデス、硬皮症、多発筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スチル病、及びフェルティ症候群；

(iii) アレルギー性疾患：アレルギー反応の全ての形態、例えば、血管神経性浮腫、枯草熱、虫刺され、薬物、血液誘導薬、造影剤等に対するアレルギー反応、アナフィラキシ

10

20

30

40

50

ーショック（過敏性）、じんま疹、血管神経性浮腫、及び接触性皮膚炎；

(iv) 脈管炎疾患：結節性汎動脈炎、結節性多発動脈炎、側頭動脈炎、ウェーグナー肉芽腫症、巨細胞動脈炎、及び結節性紅斑；

(v) 皮膚病：アトピー性皮膚炎（特に幼児の）；乾癬；毛孔性紅色ひこう疹；種々の病毒、例えば、光線、薬品、熱傷等により誘発される紅斑性疾患；水疱性皮膚炎；苔癬様複合体の疾患；かゆみ（例えば、アレルギー発生の）；脂漏性皮膚炎；酒さ；尋常性天疱瘡；多形滲出性紅斑；亀頭炎；外陰炎；脱毛（例えば、円形脱毛症で生じる）；及び皮膚のT細胞リンパ腫；

【0362】

(vi) 腎疾患：ネフローゼ症候群；及び腎炎の全ての型、例えば、腎炎；

(vii) 肝臓疾患：急性肝細胞崩壊；種々の発生の急性肝炎、例えば、ウイルス肝炎、毒物肝炎、薬物誘発肝炎；及び慢性活動性肝炎及び/又は慢性間欠性肝炎；

(viii) 胃腸疾患：炎症性腸疾患、例えば、限局性腸炎（クローン病）、潰瘍性大腸炎；胃炎；消化性食道炎（逆流性食道炎）；及びその他の発生の胃腸炎、例えば、非熱帯性スプルー；

(ix) 直腸肛門疾患：肛門湿疹；裂傷；痔；及び特発性直腸炎；

(x) 眼疾患：アレルギー性角膜炎、ブドウ膜炎、又は虹彩炎；結膜炎；眼瞼炎；視神経神経炎；脈絡膜炎；及び交感性眼炎；

(xi) 耳、鼻、及び喉(ENT)領域の疾患：アレルギー性鼻炎又は枯草熱；外耳炎（例えば、接触湿疹、感染症等により生じる）；及び中耳炎；

(xii) 神経疾患：脳浮腫、特に腫瘍関連脳浮腫；多発性硬化症；急性脳脊髄炎；脳膜炎；急性脊髄損傷；卒中；及び眩暈の種々の形態、例えば、點頭痙攣；

(xiii) 血液疾患：後天性溶血性貧血；及び特発性血小板減少症；

(xiv) 腫瘍疾患：急性リンパ性白血病；悪性リンパ腫；リンパ肉芽腫症；リンパ肉腫；広範囲の転移、特に乳癌、気管支癌、及び前立腺癌の転移；

【0363】

(xv) 内分泌疾患：内分泌性眼障害；内分泌性オルビトパチア(orbitopathy)；甲状腺中毒発症；ド・ケルバン甲状腺炎；橋本甲状腺炎；パセドウ病；肉芽腫性甲状腺炎；リンパ性甲状腺腫；及びグレーブ病；

(xvi) 臓器移植及び組織移植並びに移植片対宿主疾患；

(xvii) ショックの重度の状態、例えば、敗血症ショック、アナフィラキシーショック、及び全身性炎症反応症候群(SIRS)；

(xviii) 先天性一次副腎不全、例えば、副腎性器症候群；後天性一次副腎不全、例えば、アジソン病、自己免疫副腎炎、後感染症、腫瘍、転移等；先天性二次副腎不全、例えば、先天性下垂体機能低下症；及び後天性二次副腎不全、例えば、後感染症、腫瘍、転移等の置換療法；

(xix) 炎症発生の痛み、例えば、腰痛；並びに

(xx) I型糖尿病（インスリン依存性糖尿病）、骨関節炎、ギラン・バレー症候群、経皮経腔冠血管形成後の再狭窄、アルツハイマー病、急性及び慢性の痛み、アテローム硬化症、再灌流損傷、骨吸収疾患、鬱血性心不全、心筋梗塞、熱損傷、トラウマに二次的な多発性臓器損傷、急性化膿性脳膜炎、壊死性全腸炎並びに血液透析、白血球分離、及び顆粒球輸注と関連する症候群を含む種々のその他の疾患状態又は症状。

【0364】

加えて、本発明の化合物は合成グルココルチコイドで治療されており、治療され、又は治療されるであろう上記されなかったあらゆるその他の疾患状態又は症状の治療に使用し得る（例えば、H.J. Hatz, “グルココルチコイド：免疫学的基礎、薬理学、及び治療ガイドライン”, Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998（これは参考として本明細書にそのまま含まれる）を参照のこと）。上記の(i)~(xx)の指示の殆ど又は全部がH.J. Hatz, “グルココルチコイド：免疫学的基礎、薬理学、及び治療ガイドライン”に詳しく記載されている。更に、本発明の化合物はまた先にリストされ、又は本明細書（背景技術を

10

20

30

40

50

含む)に記載もしくは説明された疾患以外の疾患を治療するのに使用し得る。

本発明のアンタゴニスト化合物(完全アンタゴニスト又は部分アンタゴニストを問わない)は、下記の疾患状態又は指示(これらに限定されない)の治療のための薬物として患者に使用し得る: II型糖尿病(非インスリン依存性糖尿病); 肥満; 心血管疾患; 高血圧; アテローム硬化症; 神経病、例えば、精神病及び鬱病; 副腎及び下垂体の腫瘍; 緑内障; 並びに下垂体アデノーマのようなACTH分泌性腫瘍に基づくクッシング症候群。特に、本発明の化合物は肥満並びに脱調節脂肪酸代謝に関連する全ての疾患状態及び指示、例えば、高血圧、アテローム硬化症、及びその他の心血管疾患を治療するのに有益である。GRアンタゴニストである本発明の化合物を使用して、炭水化物代謝及び脂肪酸代謝の両方に拮抗作用することが可能であるべきである。こうして、本発明のアンタゴニスト化合物は増大された炭水化物、タンパク質、及び脂質代謝を伴い、また筋肉弱化のような異化作用(タンパク質代謝の例として)をもたらす疾患状態及び症状を含む全ての疾患状態及び症状を治療するのに有益である。

【0365】

診断上の使用方法

本発明の化合物はまた診断適用に使用されてもよく、また競合結合アッセイにおける標準物質として商用目的及びその他の目的のために使用されてもよい。このような使用において、本発明の化合物は化合物それら自体の形態で使用されてもよく、又はそれらは当業者により知られているように、またHandbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 第6編, R.P. Haugland(編集), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason(編集), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E.C. Hulme(編集), Oxford: IRL Press, 1992(これらの夫々が参考として本明細書にそのまま含まれる)に概説されているように、放射性同位元素プローブ、ルミネセンスプローブ、又は蛍光プローブを得るために放射性同位元素、ルミネセンス、蛍光標識等を結合することにより修飾されてもよい。

一般投与及び医薬組成物

医薬品として使用される場合、本発明の化合物は典型的には医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は医薬業界で公知の操作を使用して調製でき、本発明の少なくとも一種の化合物を含む。本発明の化合物はまた単独で投与されてもよく、又は本発明の化合物の安定性を高め、或る実施態様においてそれらを含む医薬組成物の投与を促進し、増大された溶解又は分散、増大された抑制活性を与え、補助療法を施す等のアジュバントと組み合わせて投与されてもよい。本発明の化合物はそれら自体で使用されてもよく、又は必要によりまたその他の薬理学上活性な物質と連係して、本発明のその他の活性物質と連係して使用されてもよい。一般に、本発明の化合物は治療又は医薬有効量で投与されるが、診断目的又はその他の目的のために一層少ない量で投与されてもよい。

【0366】

特に、本発明の化合物はグルココルチコイド又はコルチコステロイドとの組み合わせに有益である。先に指摘したように、種々の免疫疾患及び炎症性疾患の標準療法はコルチコステロイドの投与を含み、これらは免疫応答及び炎症応答を抑制する能力を有する(A.P. Truhanら, Annals of Allergy, 1989, 62, 375-391頁; J.D. Baxter, Hospital Practice, 1992, 27, 111-134頁; R.P. Kimberly, Curr. Opin. Rheumatol., 1992, 4, 325-331頁; M.H. Weisman, Curr. Opin. Rheumatol., 1995, 7, 183-190頁; W. Sterry, Arch. Dermatol. Res., 1992, 284 (Suppl.), S27-S29頁)。しかしながら、治療上有益であるが、コルチコステロイドの使用は軽度からおそらく寿命に脅威までの範囲の、幾つかの副作用、特に延長され、かつ/又は高用量のステロイド使用と関連している。それ故、コルチコステロイドの一層低い有効用量の使用(“ステロイドスペアリング効果”と称される)を可能にする方法及び組成物が望ましくない副作用を避けるのに高度に望ましいであろう。本発明の化合物は所望の治療効果を得るとともにグルココルチコイド又はコルチコステロイドの一層低い用量の使用及び頻繁ではない投与を可能にすることによりこのようなス

テロイドスペアリング効果を与える。

【0367】

純粋な形態での、又は適当な医薬組成物中の、本発明の化合物の投与は、医薬組成物の投与の受け入れられている様式のいずれかを使用して行ない得る。こうして、投与は、例えば、固体、半固体、凍結乾燥粉末の形態、又は液体投薬形態、例えば、錠剤、座薬、ピル、軟質弾性カプセル及び硬質ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液、又はエアロゾル等の形態、好ましくは正確な用量の簡単な投与に適した単位投薬形態で経口、頬内（例えば、舌下）、鼻、非経口、局所、経皮、腔、又は直腸であってもよい。医薬組成物は一般に通常の医薬担体又は賦形剤及び活性薬剤としての本発明の化合物を含み、加えて、その他の医療薬、医薬物質、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、又はこれらの組み合わせを含んでもよい。このような医薬上許される賦形剤、担体又は添加剤だけでなく、種々の投与の様式のための医薬組成物の製造方法が当業者に公知である。その技術水準が、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20編, A. Gennaro (編集), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (編集), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (編集), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel及びN.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第5編, Lea and Febiger, 1990により証明され、これらの夫々がその技術水準を良く記載するために参考として本明細書にそのまま含まれる。

当業者が予想するように、特別な医薬製剤中に利用される本発明の化合物の形態は製剤が有効であるのに必要とされる好適な物理的特性（例えば、水溶性）を有するように選ばれるであろう（例えば、塩）。

頬（舌下）投与に適した医薬組成物として、風味料入りのベース、通常蔗糖、及びアカシア又はトラガカント中に本発明の化合物を含むロゼンジ、並びに不活性ベース、例えば、ゼラチン及びグリセリン又は蔗糖及びアカシア中にその化合物を含む香錠が挙げられる。

非経口投与に適した医薬組成物は本発明の化合物の無菌の水性製剤を含む。これらの製剤は好ましくは静脈内投与されるが、投与はまた皮下注射、筋肉内注射、又は皮内注射により行ない得る。注射可能な医薬製剤は普通注射可能な無菌の食塩水、食塩加リン酸緩衝液、油性懸濁液、又は当業界で知られているその他の注射可能な担体をベースとし、一般に無菌かつ血液と等張にされる。それ故、注射可能な医薬製剤は、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液、固定油、例えば、合成モノグリセリド又はジグリセリド、脂肪酸、例えば、オレイン酸等を含む、無毒性の非経口上許される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射液又は懸濁液として提供されてもよい。このような注射可能な医薬製剤は好適な分散剤又は硬化剤及び懸濁剤を使用して既知技術に従って製剤化される。注射可能な組成物は一般に0.1～5%w/wの本発明の化合物を含むであろう。

【0368】

化合物の経口投与のための固体投薬形態として、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が挙げられる。このような経口投与のために、一種以上の本発明の化合物を含む医薬上許される組成物は通常使用される賦形剤、例えば、医薬等級のマニトール、ラクトース、澱粉、前ゼラチン化澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、蔗糖、クエン酸塩、プロピルガレート等のいずれかの混入により生成される。このような固体医薬製剤は、あらゆる数のメカニズム（小腸の変化するpHに基づく投薬形態からのpH感受性放出、錠剤又はカプセルの遅い侵食、製剤の物理的性質に基づく胃中の保持、腸道の粘膜ライニングへの投薬形態の生物付着、又は投薬形態からの活性薬物の酵素的放出が挙げられるが、これらに限定されない）による胃腸道への薬物の延長又は持続された送与を与えるために、当業界で公知であるような、製剤を含んでもよい。

化合物の経口投与のための液体投薬形態として、必要により担体、例えば、水、食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等の中に医薬アジュバントを含んでも

よい、エマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。これらの組成物はまた付加的なアジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、風味料、及び芳香剤を含んでもよい。

化合物の局所投薬形態として、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、眼軟膏、眼又は耳のドロップ、含浸包帯及びエアロゾールが挙げられ、これらは適当な通常の添加剤、例えば、防腐剤、薬物浸透を助けるための溶媒並びに軟膏及びクリーム中の皮膚軟化薬を含んでもよい。局所適用は通常の医療上の考慮に応じて毎日1回又は1回より多くてもよい。更に、本発明の好ましい化合物は好適な鼻内ビヒクルの局所使用により鼻内形態で投与し得る。製剤はまた適合性の通常の担体、例えば、クリームベース又は軟膏ベース及びローション用のエタノール又はオレイルアルコールを含んでもよい。このような担体は製剤の約1%から約98%までとして存在してもよく、更に通常それらは製剤の約80%までを形成するであろう。

【0369】

経皮投与がまた可能である。経皮投与に適した医薬組成物は時間の延長期間にわたってレシピエントの表皮と緊密に接触して留まるのに適した不連続のパッチとして提供し得る。経皮送出系の形態で投与されるために、投薬投与は、勿論、投薬養生法中に間欠ではなく連続であろう。このようなパッチは接着剤中に溶解され、かつ/又は分散され、又はポリマー中に分散された、必要により緩衝剤入りの、水溶液中に本発明の化合物を含むことが好適である。活性化化合物の好適な濃度は約1%~35%、好ましくは約3%~15%である。

吸入による投与について、本発明の化合物は噴射剤ガスを必要としないポンプスプレー装置又は好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、又はその他の好適なガスの使用を伴う加圧バックもしくはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で都合良く送出される。いずれの場合にも、エアロゾルスプレー投薬単位は計量された量を送出するための弁を用意することにより決められてもよく、その結果、得られる計量投薬吸入器(MDI)が本発明の化合物を再現可能かつ制御された方法で投与するのに使用される。このような吸入器、ネブライザー、又はアトマイザー装置は当業界で知られており、例えば、PCT国際公開WO 97/12687(特にその図6(これは市販のRESPIMAT(登録商標)ネブライザーの基礎である))、WO 94/07607、WO 97/12683、及びWO 97/20590に知られており、これらが参考にされ、これらの夫々が参考として本明細書にそのまま含まれる。

【0370】

直腸投与は化合物が低融解性の水溶性又は水不溶性の固体、例えば、脂肪、ココアバター、グリセリン処理ゼラチン、水添植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、又はポリエチレングリコールの脂肪酸エステル等と混合される単位投薬座薬を利用して行ない得る。活性化化合物は通常少量成分(しばしば約0.05重量%から10重量%まで)であり、残部がベース成分である。

上記医薬組成物の全てにおいて、本発明の化合物は許される担体又は賦形剤とともに製剤化される。使用される担体又は賦形剤は、勿論、組成物のその他の成分と適合性であるという意味で許される必要があり、患者に有害であってはならない。担体又は賦形剤は固体もしくは液体、又はその両方であってもよく、0.05重量%から95重量%までの活性化化合物を含み得る単位投薬組成物、例えば、錠剤として本発明の化合物とともに製剤化されることが好ましい。このような担体又は賦形剤として、不活性充填剤又は希釈剤、バインダー、滑剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、吸収剤、及び着色剤が挙げられる。好適なバインダーとして、澱粉、ゼラチン、天然糖、例えば、グルコース又は β -ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然及び合成のガム、例えば、アカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等が挙げられる。滑剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等が挙げられる

。崩壊剤として、澱粉、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等が挙げられる。

一般に、毎日の治療有効用量は毎日体重1kg当り本発明の化合物約0.001mgから約15mgまで、好ましくは毎日体重1kg当り約0.1mgから約10mgまで、最も好ましくは毎日体重1kg当り約0.1mgから約1.5mgまでである。例えば、70kgのヒトへの投与について、その用量範囲は毎日本発明の化合物約0.07mgから約1050mgまで、好ましくは毎日約7.0mgから約700mgまで、最も好ましくは毎日約7.0mgから約105mgまでであろう。ルーチンの用量最適化の或る程度が最適の投薬レベル及びパターンを決めるのに必要とされるかもしれない。医薬上許される担体及び賦形剤は全ての先の添加剤等を含む。

【0371】

医薬製剤の実施例

【表1】

A. 錠剤	
成分	錠剤当りの量(mg)
活性物質	100
ラクトース	140
トウモロコシ澱粉	240
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	5
合計	500

10

20

【0372】

微粉碎した活性物質、ラクトース、及びトウモロコシ澱粉の一部と一緒に混合する。その混合物を篩分け、次いで水中ポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させる。顆粒、残りのトウモロコシ澱粉及びステアリン酸マグネシウムを篩分け、一緒に混合する。その混合物を圧縮して好適な形状及びサイズの錠剤を製造する。

【0373】

【表2】

B. 錠剤	
成分	錠剤当りの量(mg)
活性物質	80
ラクトース	55
トウモロコシ澱粉	190
ポリビニルピロリドン	15
ステアリン酸マグネシウム	2
微結晶性セルロース	35
ナトリウム-カルボキシメチル澱粉	23
合計	400

30

40

【0374】

微粉碎した活性物質、トウモロコシ澱粉の一部、ラクトース、微結晶性セルロース、及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、その混合物を篩分け、残りのトウモロコシ澱粉及び水で処理して顆粒を形成し、これを乾燥させ、篩分ける。ナトリウムカルボキシメチル澱粉及びステアリン酸マグネシウムを添加し、混入し、その混合物を圧縮して好適なサイズの錠剤を形成する。

【0375】

【表 3】

C. 被覆錠剤	
成分	錠剤当りの量(mg)
活性物質	5
ラクトース	30
トウモロコシ澱粉	41.5
ポリビニルピロリドン	3
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	90

10

【0376】

活性物質、トウモロコシ澱粉、ラクトース、及びポリビニルピロリドンを十分に混合し、水で湿らせる。その湿った塊を1mmのメッシュサイズを有する篩に押しやり、約45 で乾燥させ、次いで顆粒を同篩に通す。ステアリン酸マグネシウムを混入した後、6mmの直径を有する凸形錠剤コアを錠剤製造機中で圧縮する。こうして製造された錠剤コアを実質的に糖及びタルクからなる被覆物で既知の様式で被覆する。完成した被覆錠剤をワックスで磨く。

【0377】

【表 4】

D. カプセル	
成分	カプセル当りの量(mg)
活性物質	50
トウモロコシ澱粉	268.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
合計	320

20

【0378】

物質及びトウモロコシ澱粉を混合し、水で湿らせる。湿った塊を篩分け、乾燥させる。乾燥顆粒を篩分け、ステアリン酸マグネシウムと混合する。完成混合物をサイズ1硬質ゼラチンカプセルに詰める。

30

【0379】

【表 5】

E. アンプル溶液	
成分	アンプル当りの量
活性物質	50mg
塩化ナトリウム	50mg
注射用の水	5mL

40

【0380】

活性物質を水にそれ自体のpH又は必要によりpH 5.5-6.5で溶解し、塩化ナトリウムを添加してそれを等張性にする。得られた溶液を濾過して発熱物質を除き、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いでこれらを滅菌し、融着によりシールする。これらのアンプルは5mg、25mg、及び50mgの活性物質を含む。

【0381】

【表 6】

F. 座薬	
成分	座薬当りの量 (mg)
活性物質	50
固体脂肪	1650
合計	1700

【0382】

硬質脂肪を融解する。40 で、粉碎した活性物質をその中に均一に分散させる。その混合物を38 に冷却し、わずかに冷却した座薬金型に注入する。 10

【0383】

【表 7】

G. 計量エアロゾール	
成分	量
活性物質	0.005
ソルビタントリオレエート	0.1
モノフルオロトリクロロメタン及びジフルオロジクロロメタン(2:3)	100まで

20

【0384】

懸濁液を計量弁を有する通常のエアロゾール容器に移す。懸濁液50 µLを噴霧当り送出することが好ましい。活性物質はまた所望により一層高い用量（例えば、0.02重量%）で計量されてもよい。

【0385】

【表 8】

H. 吸入用の粉末	
成分	量
活性物質	1.0mg
ラクトースー水和物	25mgまで

30

【表 9】

I. 吸入用の粉末	
成分	量
活性物質	2.0mg
ラクトースー水和物	25mgまで

40

【表 10】

J. 吸入用の粉末	
成分	量
活性物質	1.0mg
ラクトースー水和物	5mgまで

【表 1 1】

K. 吸入用の粉末	
成分	量
活性物質	2.0mg
ラクトース水合物	5mgまで

実施例 H、I、J、及び K において、個々の成分を一緒に混合することにより吸入用の粉末を通常の方法で製造する。

【手続補正書】

10

【提出日】平成21年6月29日(2009.6.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

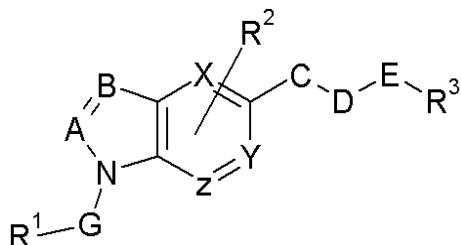
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IA)

【化 1】



(IA),

の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

[式中、

R¹ は水素、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₇ アルキル、又は C₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキシ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

G は結合又は -C(O)-、-C(O)CH₂-、-CO₂-、-CO₂CH₂-、-SO₂-、-SO₂CH₂-、もしくは -C(O)N(R⁷)-（式中、R⁷ は水素又はメチルである）であり、

R² は水素又はハロゲンであり、

X、Y、及び Z は夫々独立に C 又は N であり、

A 及び B は夫々独立に C 又は N であり、夫々が必要により独立にメチル、水素、ヒドロキシル、又はシアノ基で置換されていてもよく、

C は結合又は -NR⁴-（式中、R⁴ は水素又は C₁-C₅ アルキル基である）であり、

E は結合、-CH₂-、又は -NR⁴CH₂-、もしくは -NR⁴SO₂-（式中、R⁴ は水素又は C₁-C₅ アルキル基である）であり、

D は -CR⁵R⁶-（式中、R⁵ はトリフルオロメチル基であり、かつ R⁶ はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

R³ は C₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C₁-C₆ アルキル基により R³ に連結されており、

R³ の夫々の置換基は独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-

C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリーールオキシ、アリーールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R³ の夫々の置換基は必要により独立にアリーール、ヘテロアリーール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリーールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい]

【請求項 2】

R¹ がアリーール、ヘテロアリーール、C₃-C₇ アルキル、又はC₃-C₇ シクロアルキルであり、夫々が必要により独立にC₁-C₃ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

G が結合であり、

R² が水素又はハロゲンであり、

X、Y、及び Z が夫々独立に C 又は N であり、

A 及び B が夫々独立に CH 又は N であり、

C が -NR⁴-（式中、R⁴ が水素又はアルキルである）であり、

E が結合又は -CH₂- であり、

D が -CR⁵R⁶-（式中、R⁵ がトリフルオロメチル基であり、かつ R⁶ が水素である）であり、かつ

R³ が C₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、ヘテロアリーール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C₁-C₃ アルキル基により R³ に連結されており、

R³ の夫々の置換基が独立にアリーール、ヘテロアリーール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリーールオキシ、アリーールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R³ の夫々の置換基が必要により独立にアリーール、ヘテロアリーール、複素環、アシル、C₁

-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項3】

R¹がアリール又はヘテロアリール（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Gが結合であり、

R²が水素であり、

X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、

A及びBが夫々独立にCH又はNであり、

Cが結合であり、

Eが-NR⁴-、-NR⁴CH₂-、又は-NR⁴SO₂-（式中、R⁴が水素である）であり、

Dが-CR⁵R⁶-（式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶が水素である）であり、かつ

R³がC₁-C₆ アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₃ アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、アロイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ ジアルキルアミノカルボニルオキシ、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、C₁-C₅ アルコキシカルボニルアミノ、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R³の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、C₁-C₅ アルキル、C₁-C₅ アルカノイルオキシ、C₁-C₅ アルカノイル、C₁-C₅ アルカノイルアミノ、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、C₁-C₅ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ ジアルキルアミノスルホニル、C₁-C₅ アルキルオキシ、C₁-C₅ シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又はC₁-C₅ アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項4】

R¹がアリール又はヘテロアリール（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Gが結合であり、
 R^2 が水素であり、
 A及びBが夫々独立にCH又はNであり、
 Cが結合であり、
 D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシ基である）であり、

Eが結合であり、
 X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、かつ
 R^3 がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項5】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキル（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Gが $-CO_2CH_2-$ 又は $-C(O)N(R^7)-$ （式中、 R^7 が水素である）であり、
 R^2 が水素であり、
 A及びBが夫々独立にCH又はNであり、
 Cが結合であり、
 D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシ基である）であり、

Eが結合であり、
 X、Y、及びZが夫々独立にC又はNであり、かつ
 R^3 がフェニル、ナフチル、ピリジル、キノリン、イソキノリン、インドール、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン、1,3-ベンゾジオキソール、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、N-エチル-N'-メチルベンゼン-1,2-ジアミン、又は1,2,3,4-テトラヒドロキノリンであり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されてい

てもよい)、又はC₁-C₅ アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

R³の夫々の置換基が必要により独立にC₁-C₅ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅ アルキルで一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅ アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよい、請求項1記載の式(IA)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項6】

(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトニトリル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 1-(4-クロロ-1-フェニル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2-(7-クロロ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 N-[2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセチル]メタンスルホンアミド;
 1-(7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-オキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-1-(1-p-トリル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
 3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド;
 2-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1H-インダゾール-3-イル)エタノール;
 フェニル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-5-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-6-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-7-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 (1H-インドール-4-イル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;
 [1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニル

エチル)アミン;

(1-ベンジル-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]アミン;

ベンジル-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

(2-ニトロフェニル)-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}アミン;

N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-アミノ-4,6-ジクロロ-N-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼンスルホンアミド;

2-(7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチルアミノ}インドール-1-イル)アセトアミド;

3-メチル-N²-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エチル}ベンゼン-1,2-ジアミン;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メトキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-チオフェン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2-{3-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-5-イル)エチル]インドール-1-イル}アセトアミド;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-5-イル)エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;

(R)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

(S)-1-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-2-オール;

1-(5-クロロ-1,1-ジオキソ-1H-1⁶-チオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;

2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(5-メチル

チオフェン-2-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸;
 1-(1-アリル-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(5-1,3-ジオキサラン-2-イルチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 (3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)酢酸エチルエステル;
 1-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;
 1-{1-[3-((S)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-{1-[3-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-{1-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル]-1H-インドール-3-イル}エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-メチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 1-[1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(6-(2H-ピラゾール-3-イル)-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 1-[1-アリル-6-(2H-ピラゾール-3-イル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(6-プロモ-1-プト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
 N-メチル-3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロピオンアミド;
 3-(6-ピロリジン-1-イル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 4-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒ

ドロキシエチル}インドール-1-イル)-ブタン-1,2-ジオール;
 1-(1-ブト-3-エンイル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-アリル-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 1-(1-アリル-6-プロモ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(6-プロモ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ビニル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-[1-(4-メトキシベンジル)-6-ピロリジン-1-イル-1H-インドール-3-イル]エタノール;
 1-[4-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 3-(4-クロロ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)プロパン-1,2-ジオール;
 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 5-アリル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 1-(4-クロロ-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
 2-(3-メチル-4-オキソ-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド;
 5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 5-アリル-3-メチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,5-ジヒドロピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-オン;
 1-メチルカルバモイルメチル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸カルバモイルメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸シアノメチルアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸アミド;
 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)アセトアミド;
 2-(2-シアノ-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロール-1-イル)-N-メチルアセトアミド;
 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]

- 1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ジメチルアミド;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 3-ヒドロキシメチル-7-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロピロロ[2,1-c][1,4]オキサジン-1-オン;1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-カルボニトリル;
- (1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)モルホリン-4-イルメタノン;
- (1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピロール-2-イル)-モルホリン-4-イルメタノン;
- 2-(6-メチル-7-オキソ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-6,7-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 3-(7-メトキシ-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(7-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)エタノール;
- 4-プロモ-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-アリル-6-メチル-3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1,6-ジヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-7-オン;
- 4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-4-イル)エタノール;
- 1-アリル-4-プロモ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 1-アリル-4-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-チアゾール-4-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-チアゾール-5-イルエタノール;
- N-(5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}チアゾール-2-イル)アセトアミド;

- 1-(2-アミノチアゾール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(2-モルホリン-4-イルチアゾール-5-イル)エタノール;
- 3-(3-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;
- 1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
- 1-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン;
- (3-メチル-2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 1,3-ジメチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
- (2-オキソ-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2H-ピリジン-1-イル)アセトアミド;
- 3-メチル-5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
- 5-{2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-ヒドロキシエチル}-1H-ピリジン-2-オン;
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-5-イル]-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)エタノール;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルアミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-エチルプロピル)アミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,2-ジメチルプロピル)アミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1,1-ジメチルエチル)アミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルプロピル)アミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸プロピルアミド;
- 5-[1-(1-アリル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸 (1-メチルエチル)アミド;
- 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロブチルエステル;
- シクロペンチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
- シクロブチル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
- シクロプロピル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}メタノン;
- 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルメチルアミド;

5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルアミド;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロペンチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸シクロプロピルメチルエステル;
 5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-カルボン酸フェニルエステル;
 5-[1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル]インダゾール-1-カルボン酸イソプロピルエステル;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-(1-フェニルメタンスルホニル-1H-インドール-5-イル)エタノール;
 2-フェニル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン;
 2-チオフェン-2-イル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}エタノン;
 フェニル-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}-メタノン;
 3-メチル-1-{5-[2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]インダゾール-1-イル}ブタン-1-オン;
 1-(1-ベンゼンスルホニル-1H-インドール-5-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-[1-(プロパン-2-スルホニル)-1H-インドール-5-イル]エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 2,2,2-トリフルオロ-1-(1H-インドール-5-イル)-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール;
 2-フェニル-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)インダゾール-1-イル]エタノン; 及び
 1-(1-アリル-6-ジメチルアミノ-1H-インドール-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-インドール-5-イル]エタノール
 から選ばれた化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 7】

有効量の請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び医薬上許される賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

患者のグルココルチコイド受容体機能を変調するための医薬組成物であって、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む上記医薬組成物。

【請求項 9】

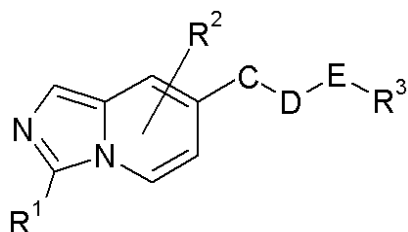
(a) 診断有効量の請求項 1 記載の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び

(b) 診断キットの使用についての指示を含む、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能の *in vitro* 診断測定のためのキット。

【請求項 10】

式 (1B)

【化 2】



(1B),

の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

[式中、

R^1 はアリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 は水素又はハロゲンであり、

C は結合又は $-NR^4-$ （式中、 R^4 は水素又は C_1 - C_5 アルキル基である）であり、

E は結合、 $-CH_2-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、又は $-NR^4SO_2-$ （式中、 R^4 は水素又は C_1 - C_5 アルキル基である）であり、

D は $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 はトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 はヒドロキシ又は水素である）であり、かつ

R^3 は C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、

アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい】
 【請求項11】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_7 アルキル、又は C_3 - C_7 シクロアルキルであり、夫々が必要により独立に C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、オキソ、メトキシ、アミノ（その窒素原子は必要により独立にメチル基で一置換又は二置換されていてもよい）、又はチオメチル（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよく、

R^2 が水素又はハロゲンであり、

Cが結合であり、

Eが結合であり、

Dが $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 がヒドロキシである）であり、かつ

R^3 が C_1 - C_6 アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環であり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1 - C_6 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アルコキシカルボニル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、アロイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、アミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノカルボニルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、 C_1 - C_5 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、アリールオキシ、アリールチオ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立にアリール、ヘテロアリール、複素環、アシル、 C_1 - C_5 アルキル、 C_1 - C_5 アルカノイルオキシ、 C_1 - C_5 アルカノイル、 C_1 - C_5 アルカノイルアミノ、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、 C_1 - C_5 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 ジアルキルアミノスルホニル、 C_1 - C_5 アルキルオキシ、 C_1 - C_5 シクロアルキル、アリールオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1 - C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1 - C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項10記載の式(1B)の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項12】

3-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-ヒドロキシエチル}インドール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

1-[1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]エタノール;

及び

2,2,2-トリフルオロ-1-[3-(4-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エタノール

から選ばれた化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項13】

有効量の請求項 10 から 12 のいずれか 1 項記載の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び医薬上許される賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【請求項 14】

患者のグルココルチコイド受容体機能を変調するための医薬組成物であって、請求項 10 から 12 のいずれか 1 項記載の医薬上許される化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩を含む上記医薬組成物。

【請求項 15】

(a) 診断有効量の請求項 1 記載の化合物又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、及び

(b) 診断キットの使用についての指示を含む、サンプル中のグルココルチコイド受容体機能の *in vitro* 診断測定のためのキット。

【請求項 16】

X、Y、及び Z の一つが窒素であり、かつ X、Y、及び Z のその他の二つが炭素である、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 17】

R^3 がピリジル、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ピロリル、ピラゾリル、又はチアゾリルであり、夫々が必要により独立に 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又は C_1-C_3 アルキル基により R^3 に連結されており、

R^3 の夫々の置換基が独立に複素環、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_5 アルケニル、カルボキシル、アシル、 C_1-C_5 アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）であり、

R^3 の夫々の置換基が必要により独立に C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ（その窒素原子は必要により独立に C_1-C_5 アルキルで一置換又は二置換されていてもよい）、又は C_1-C_5 アルキルチオ（その硫黄原子は必要によりスルホキシド又はスルホンに酸化されていてもよい）から選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 18】

C が $-NR^4-$ （式中、 R^4 が水素又はアルキルである）であり、

E が結合又は $-CH_2-$ であり、かつ

D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）である、請求項 2 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 19】

C が結合であり、

E が $-NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ 、又は $-NR^4SO_2-$ 、（式中、 R^4 が水素である）であり、かつ

D が $-CR^5R^6-$ （式中、 R^5 がトリフルオロメチル基であり、かつ R^6 が水素である）である、請求項 3 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 20】

R^1 がアリール、ヘテロアリール、 C_3-C_7 アルキル、又は C_3-C_7 シクロアルキル（必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、かつ

G が $-CO_2CH_2-$ 又は $-C(O)N(R^7)-$ （式中、 R^7 が水素である）である、請求項 5 記載の式 (IA) の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 2 1】

X、Y、及びZの一つが窒素であり、かつX、Y、及びZのその他の二つが炭素である、請求項 1 0 記載の式(1B)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 2 2】

R³がピリジル、アザインドール、ジアザインドール、インダゾール、ピロリル、ピラゾリル、又はチアゾリルであり、夫々が必要により独立に1～3個の置換基で置換されていてもよく、かつ夫々の置換基が結合又はC₁-C₃アルキル基によりR³に連結されており、

R³の夫々の置換基が独立に複素環、C₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルケニル、カルボキシル、アシル、C₁-C₅アルキルオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、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、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルにより一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい)であり、

R³の夫々の置換基が必要により独立にC₁-C₅アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、アミノ(その窒素原子は必要により独立にC₁-C₅アルキルにより一置換又は二置換されていてもよい)、又はC₁-C₅アルキルチオ(その硫黄原子は必要によりスルホキッド又はスルホンに酸化されていてもよい)から選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 0 記載の式(1B)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 2 3】

Cが-NR⁴- (式中、R⁴が水素又はアルキルである)であり、

Eが結合又は-CH₂-であり、かつ

Dが-CR⁵R⁶- (式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶が水素である)である、請求項 1 1 記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 2 4】

Cが結合であり、

Eが-NR⁴-、-NR⁴CH₂-、又は-NR⁴SO₂- (式中、R⁴が水素である)であり、かつ

Dが-CR⁵R⁶- (式中、R⁵がトリフルオロメチル基であり、かつR⁶が水素である)である、請求項 1 1 記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【請求項 2 5】

R¹がアリール、ヘテロアリール、C₃-C₇アルキル、又はC₃-C₇シクロアルキル(必要により独立にヒドロキシ、ハロゲン、又はオキソから選ばれた1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、かつ

Gが-CO₂CH₂-又は-C(O)N(R⁷)- (式中、R⁷が水素である)である、請求項 1 1 記載の式(1A)の化合物、又はその互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

					International application No PCT/US2007/085831
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D231/56	C07D401/14	C07D403/04	C07D403/06	C07D409/06
	C07D417/06	C07D471/04	C07D487/04	C07D498/04	C07D519/00
	A61K31/437	A61K31/416	A61P5/44	A61P5/46	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/135826 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUGGE) 21 December 2006 (2006-12-21) claim 1 examples				1-40
X	US 3 772 273 A (GILBERT E) 13 November 1973 (1973-11-13) see column 1, compounds of group A wherein Z is nitrogen, CH or CCH3.				1-18
X	TAKAMI ET AL.: "Synthesis of 4,4,4-trifluoro-3-indolylisocrotonamides" MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, vol. 9, no. 4, 1999, pages 239-248, XP009102116 compound 6 in scheme 2				1-18
-/-					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.					
* Special categories of cited documents:					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
E earlier document but published on or after the international filing date			*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*Z* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 27 June 2008			Date of mailing of the international search report 04/07/2008		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Bérillon, Laurent		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2007/085831

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/030213 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; BEKKALI YOUNES [US]; BETAGERI RAJASH) 7 April 2005 (2005-04-07) abstract; claim 1	1-40
A	WO 2004/075864 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; CYWIN CHARLES LAWRENCE [US]; MORWICK) 10 September 2004 (2004-09-10) abstract; claim 1	1-40
A	WO 2004/063163 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 29 July 2004 (2004-07-29) abstract; claim 1	1-40
A	WO 03/082280 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 9 October 2003 (2003-10-09) abstract; claim 1	1-40
A	WO 03/082787 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 9 October 2003 (2003-10-09) abstract; claim 1	1-40
A	WO 03/059899 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]) 24 July 2003 (2003-07-24) abstract; claim 1	1-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2007/085831**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 11-17, 23-29
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 11-17 and 23-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/085831

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006135826	A	21-12-2006	AR 058006 A1	23-01-2008
			AU 2006257861 A1	21-12-2006
			CA 2610588 A1	21-12-2006
			CN 101193869 A	04-06-2008
			EP 1893588 A1	05-03-2008
			KR 20080027828 A	28-03-2008
US 3772273	A	13-11-1973	NONE	
WO 2005030213	A	07-04-2005	AU 2004275757 A1	07-04-2005
			BR PI0414591 A	07-11-2006
			CA 2539909 A1	07-04-2005
			EP 1673088 A1	28-06-2006
			JP 2007506750 T	22-03-2007
			KR 20060115858 A	10-11-2006
			MX PA06002880 A	05-06-2006
			UY 28526 A1	29-04-2005
WO 2004075864	A	10-09-2004	NONE	
WO 2004063163	A	29-07-2004	AU 2003297471 A1	10-08-2004
			BR 0317928 A	29-11-2005
			CA 2512257 A1	29-07-2004
			EP 1583745 A1	12-10-2005
			JP 2006516256 T	29-06-2006
			KR 20050109922 A	22-11-2005
			MX PA05006872 A	16-08-2005
			UY 28157 A1	30-07-2004
WO 03082280	A	09-10-2003	AT 381333 T	15-01-2008
			AU 2003218342 A1	13-10-2003
			BR 0308784 A	11-01-2005
			CA 2478156 A1	09-10-2003
			CN 1633296 A	29-06-2005
			DK 1490062 T3	28-04-2008
			EP 1490062 A1	29-12-2004
			ES 2298508 T3	16-05-2008
			HR 20040887 A2	30-04-2005
			JP 2005527555 T	15-09-2005
			MX PA04009329 A	25-01-2005
			NZ 535889 A	31-03-2006
			US 2005282881 A1	22-12-2005
			UY 27736 A1	31-10-2003
WO 03082787	A	09-10-2003	AU 2003230700 A1	13-10-2003
			CA 2477764 A1	09-10-2003
			EP 1490317 A1	29-12-2004
			JP 2005521717 T	21-07-2005
WO 03059899	A	24-07-2003	AT 346058 T	15-12-2006
			AU 2003202216 A1	30-07-2003
			CA 2472746 A1	24-07-2003
			DE 60309829 T2	13-09-2007
			EP 1467982 A1	20-10-2004
			ES 2276038 T3	16-06-2007
			JP 2005519897 T	07-07-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
C 0 7 D	401/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	401/06	
C 0 7 D	409/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	409/06	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 2 Q
C 0 7 D	417/06	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 X
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	C 0 7 D	417/06	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/5383	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	39/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/08	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	

A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 5/40 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00
A 6 1 P 5/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/14
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 5/40
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 5/10
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 1
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 7/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 19/04
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/08
	A 6 1 P 3/04
	A 6 1 P 9/12
	A 6 1 P 25/18
	A 6 1 P 25/24
	A 6 1 P 3/06

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(72) 発明者 クズミッチ ダニエル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ディサルヴォ ダレン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ラザヴィー ホセイン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 パーク マイケル ジェイソン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ

カルズ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG02 GG03 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 BB09 CC22 CC26 CC42 CC62 CC81
 CC92 DD04 DD06 DD12 DD22 EE01
 4C065 AA03 AA04 AA05 BB04 BB06 CC01 DD02 EE02 HH01 HH06
 HH09 JJ01 JJ02 JJ03 JJ04 KK03 KK06 KK09 LL01 PP03
 PP07 PP18 QQ02 QQ04 QQ05
 4C072 AA01 BB02 CC01 CC11 EE07 FF03 GG01 GG07 HH02 HH07
 JJ02 MM02 UU01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC37 BC39 BC61 BC82 CB05 GA02 GA04
 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA02 MA05 MA13 MA17 MA31
 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA14 NA15 ZA01 ZA02 ZA08
 ZA12 ZA14 ZA16 ZA18 ZA21 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA40
 ZA42 ZA45 ZA51 ZA52 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75
 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26
 ZB27 ZB31 ZB33 ZB35 ZC03 ZC04 ZC06 ZC08 ZC33 ZC35
 ZC37 ZC42

【要約の続き】

(1B)

の化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B、C、D、E、G、X、Y、及びZは本明細書に定義されたとおりである)、又はこれらの互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは塩、このような化合物を含む医薬組成物、及びグルココルチコイド受容体機能の変調方法並びにこれらの化合物を使用する患者のグルココルチコイド受容体機能により媒介され、又は炎症プロセス、アレルギープロセスもしくは増殖プロセスを特徴とする疾患状態又は症状の治療方法。