

08



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-109663

54. TITULO "DERIVADOS INDÓLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X DEL HÍGADO"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 413/06

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 27 037 2006

(FORMA P 10)

PETITORIO



Rad: 08-109883- -00000-0000
 Rec 2005-10-27 17:03:20 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTE/II
 Eje 1/1 FASE NACIONAL
 Act 1/1 PRESENTACION Folios: 255

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

03-DIC-06

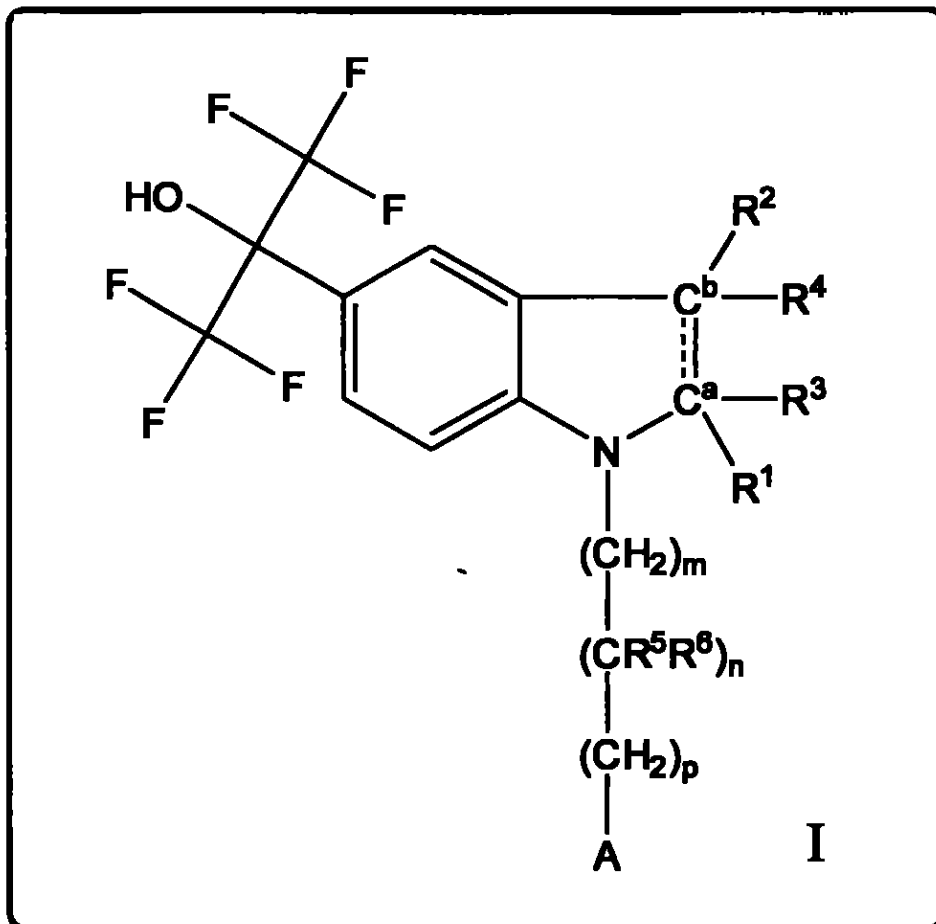
1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3284270 Fax: 8069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3284270 Fax: 8069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.890.713 TP 53.215	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: DEHMLow, Henrietta; KUHN, Bernd; PANDAY, Narendra; RATNI, Hasane; SCHULZ-GASCH, Tanja y WRIGHT, Matthew, Blake. Dirección: Ritterstrasse 85, D-79639 Grenzach-Wyhlen; Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal; Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen; 4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim; Langhagstrasse 48, CH-4410 Liestal y Pfeffingerstrasse 18, CH-4053 Basilea. Nacionalidad o Domicilio: Alemania, Suiza y Francia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/004454 Fecha: 26/04/05 Publicación Internacional No. WO2005/105791 A1 Fecha: 10/11/05			
6 Título (54) DERIVADOS INDÓLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X DEL HÍGADO			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 413/08 A61K 31/404 A61P 3/06			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen EP	(32) Fecha 03.05.04	(31) Número de Solicitud 04101889.8
9 Comprobante de Pago No. 06-78.899 Fecha: 11 de Octubre de 2006			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE:

ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Firma manuscrita]

C/C 39.690-713, 2da. etapa

11 P-53 215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-109863- -00000-0000
Fec 2006-10-27 17:08:20 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm 11 PATENTEYII
Fvs 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 255

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,899
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643015	11/10/2006	5,280,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggen

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

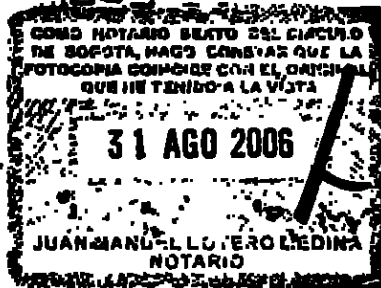
27th SET - 3 P 12:12

Pamela Uncochea

JCS

FOYA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

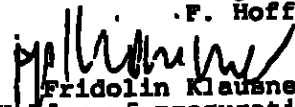
domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

(ss)

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Sulza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Sulza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Sulza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Sulza, Ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss}

6

On this 17th day of August 2004, personally. Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

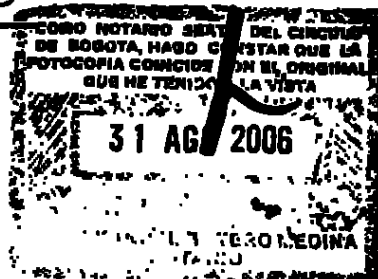
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Müller*

3. in his/her function as *Attorney*

4. and certified by the seal of the *Grenchen*

Certified, **18. Aug. 2006**

5. in Basel (Bâle)

6. on

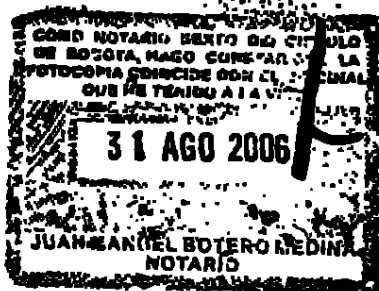
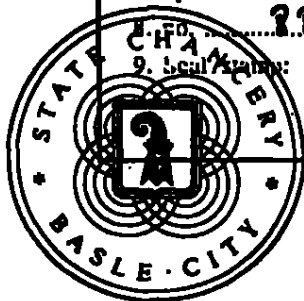
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. File No.
9. Seal No.

3335 / 13 276

10. Signature: *[Signature]*

Robert E. H.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in the United States of America

7

Expediente No		060109663	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: un sobre q1 contiene arte final

8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

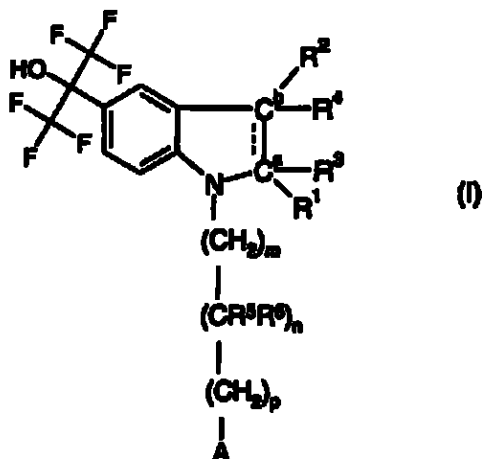
Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22384	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/004454	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/04/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/05/2004
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>6</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amina revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 5. Respecto al resumen, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención. b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004454

Casilla No. IV. Texto del Resumen (continuación del punto 5 de la primera hoja)

Compuestos de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m, n y p son definidos como en la reivindicación 1. Estos compuestos pueden ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de enfermedades tales como arteriosclerosis y diabetes.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004454

10

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D413/06 C07D209/30 C07D413/10 C07D209/08 C07D401/06
C07D417/06 C07D209/12 C07D409/06 C07D403/06 A61K31/404
A61P3/06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	GB 1 583 249 A (DU PONT DE NOMOURS & CO E I) 21 de enero de 1981 (1981-01-21) P. 10, intermedios de ejemplos 5 y 14-16 usando proceso del ejemplo 2 —	1-7, 9-13, 15-17,25
A	BENETT, D. J. ET AL. : « Agonistas del receptor X del hígado como un tratamiento para arterosclerosis » EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 14, no. 7, 2004, páginas 967-982, XP002342352 compuestos 3-6, 46-51, 54, 55 —	1-31

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se
considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de
presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de
prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra
citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u
otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional
pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación
internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la
solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta
la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende
un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no
puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el
documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha
combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

26 de Agosto de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/09/2005

Nombre y dirección del correo de 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

Funcionario autorizado

Johnson, C

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

7

Continuación de la casilla II.1

Aunque las reivindicaciones 29-31 están dirigidas a un método de tratamiento de un organismo humano o animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo con base en los efectos alegados del compuesto / composición.

Continuación de la casilla II.2**Reivindicaciones Nos.: 32**

La reivindicación 32 es superflua o poco clara y en cualquier caso no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT. Si acaso se intenta cubrir la materia objeto ya cubierta en las reivindicaciones 1-31, es superflua. Sin embargo, si se intenta cubrir materia objeto contenida en la descripción pero no en las reivindicaciones 1-31, es poco clara, pues no hay información acerca de qué materia objeto de la descripción es abarcada. Por lo tanto, no se ha realizado examen o búsqueda sobre esta reivindicación.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones relacionadas con invenciones respecto a las cuales no se ha establecido un reporte internacional de búsqueda, no necesitan ser el tema de un examen internacional preliminar (Regla 86.1(e) del PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad Internacional de Examen Preliminar es normalmente, no realizar un examen preliminar sobre materia para la cual no se ha realizado ninguna búsqueda. Este es el caso, independientemente de si las reivindicaciones son o no modificadas tras recibir el reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud entra en fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que debe llevarse a cabo una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver norma C-VI, 8.5 de la EPO), para superar los problemas que llevaron a la declaración del Artículo 17(2).

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004454

12

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:32

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 29-31 están dirigidas al método del tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos del compuesto/composición.

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 32

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004454

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
GB 1583249 A	21-01-1981	AR 224334 A1	30-11-1981
		AU 517716 B2	20-08-1981
		AU 2634677 A	04-01-1979
		BE 856024 A1	23-12-1977
		CA 1089459 A1	11-11-1980
		DE 2728029 A1	05-01-1978
		DK 279777 A	25-12-1977
		ES 460080 A1	01-10-1978
		FI 771977 A	25-12-1977
		FR 2355828 A1	20-01-1978
		FR 2372809 A1	30-06-1978
		GB 1583250 A	21-01-1981
		GR 63361 A1	22-10-1979
		IE 45227 B1	14-07-1982
		IL 52378 A	30-01-1981
		JP 53023983 A	06-03-1978
		LU 77609 A1	01-02-1978
		NL 7707062 A	28-12-1977
		NO 772230 A	28-12-1977
		NZ 184458 A	11-12-1979
		PH 14700 A	10-11-1981
		PT 66704 A , B	01-07-1977
		SE 7707303 A	25-12-1977
		US 4218448 A	19-08-1980
		ZA 7703778 A	30-05-1978
		PH 13352 A	20-03-1980
		AT 360543 B	12-01-1981
		AT 445377 A	15-06-1980
		DD 131747 A5	19-07-1978
		SU 1042613 A3	15-09-1983

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 22384	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.		14
International application No. PCT/EP2005/004454	International filing date (day/month/year) 26/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/05/2004	
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

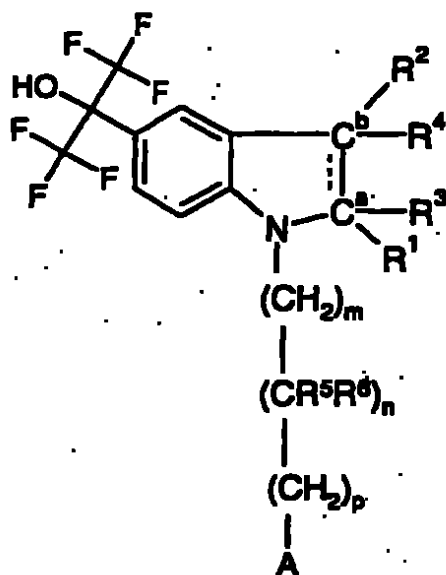
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Compounds of formula (I) -



and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m, n and p are defined as in claim 1. These compounds can be used as medicaments, in the treatment of diseases such as atherosclerosis and diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004454

16

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D413/06 C07D209/30 C07D413/10 C07D209/08 C07D401/06 C07D417/06 C07D209/12 C07D409/06 C07D403/06 A61K31/404 A61P3/06	
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) IPC 7 C07D A61K A61P		
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.
X	GB 1 583 249 A (DU PONT DE NOMOURS & CO E I) 21 January 1981 (1981-01-21) p. 10, intermediates of examples 5 and 14-16 using procedure of example 2	1-7, 9-13, 15-17,25
A	BENNETT, D.J. ET AL.: "Liver X receptor agonist as a treatment for atherosclerosis." EXPERT OPIN. THER. PATENTS, vol. 14, no. 7, 2004, pages 967-982, XP002342352 compounds 3-6,46-51,54,55	1-31
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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 "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 "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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 August 2005		Date of mailing of the international search report 06/09/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentman 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, C

19

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

17

Continuation of Box II.1

Although claims 29-31 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.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 32

Claim 32 is either superfluous or unclear and in either case does not comply with the requirements of Article 6 PCT. If it merely is intended to cover subject matter already covered in claims 1-31 it is superfluous. If, however, it is intended to cover subject matter contained in the description but not in claims 1-31, it is unclear, as there is no information as to which subject matter from the description is encompassed. This claim has therefore not been searched or examined.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/EP2005/004454

18

Box 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.: 32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 29-31 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.: 32
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 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 any additional fee.
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.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/004454

19

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1583249	A	21-01-1981	AR 224334 A1 30-11-1981
			AU 517716 B2 20-08-1981
			AU 2634677 A 04-01-1979
			BE 856024 A1 23-12-1977
			CA 1089459 A1 11-11-1980
			DE 2728029 A1 05-01-1978
			DK 279777 A 25-12-1977
			ES 460080 A1 01-10-1978
			FI 771977 A 25-12-1977
			FR 2355828 A1 20-01-1978
			FR 2372809 A1 30-06-1978
			GB 1583250 A 21-01-1981
			GR 63361 A1 22-10-1979
			IE 45227 B1 14-07-1982
			IL 52378 A 30-01-1981
			JP 53023983 A 06-03-1978
			LU 77609 A1 01-02-1978
			NL 7707062 A 28-12-1977
			NO 772230 A 28-12-1977
			NZ 184458 A 11-12-1979
			PH 14700 A 10-11-1981
			PT 66704 A ,B 01-07-1977
			SE 7707303 A 25-12-1977
			US 4218448 A 19-08-1980
			ZA 7703778 A 30-05-1978
			PH 13352 A 20-03-1980
			AT 360543 B 12-01-1981
			AT 445377 A 15-06-1980
			DD 131747 A5 19-07-1978
			SU 1042613 A3 15-09-1983

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

10 de noviembre de 2005 (10.11.2005)

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/105791 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 413/06,
209/30, 413/10, 209/08, 401/06, 417/06, 209/12, 409/06,
403/06, A61K 31/404, A61P3/06

(74) Agente: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/004454

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Abril de 2005
(26.04.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
04101889.6 3 de Mayo de 2004 (03.05.2004) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados
Unidos): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda
clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(72) Inventor: e

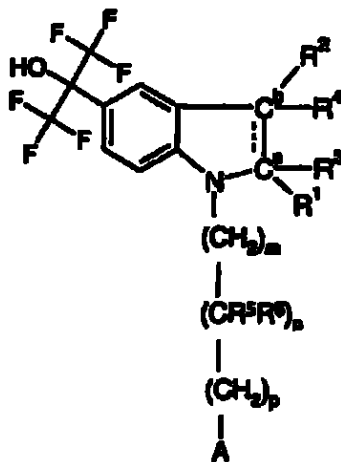
Publicado:

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente):
DEHMLOW, Henrietta [DE/DE]; Ritterstrasse 85,
79639 Grenzach-Wyhlen (DE). KUHN, Bernd [DE/CH];
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal (CH) PANDAY,
Narendra [FR/CH]; Gueterstrasse 213, CH-4053 Basel
(CH). RATNI, Haasane [FR/FR]; 4, rue Louis Pasteur, F-
68440 Habsheim (FR). SCHULZ-GASCH, Tanja
[DE/CH]; Langhagsstrasse 46, CH-4410 Liestal (CH).
WRIGHT, Matthew, Blake [US/CH]; Peter Rot-Strasse
76, CH-4058 Basel (CH).

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las
reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS INDÓLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X DEL HÍGADO



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente
aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde R¹, R²,
R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, m, n y p son definidos como en la reivindicación 1. Estos
compuestos pueden ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de
enfermedades tales como arterosclerosis y diabetes.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105791 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 413/06,
209/30, 413/10, 209/08, 401/06, 417/06, 209/12, 409/06,
403/06, A61K 31/404, A61P 3/06

(74) Agent: SALUD, Carlos; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/004454

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 26 April 2005 (26.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04101889.6 3 May 2004 (03.05.2004) EP

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

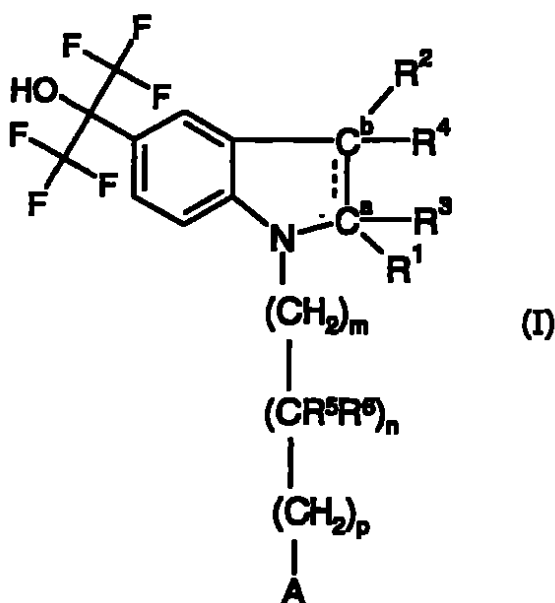
(75) Inventors/Applicants (for US only): DEHMLOW, Hen-
riette [DE/DE]; Ritterstrasse 85, 79639 Grenzach-Wyhlen
(DE). KUHN, Bernd - [DE/CH]; Sonnenmattweg 42,
CH-4410 Liestal (CH). PANDAY, Narendra [FR/CH];
Gusterstrasse 213, CH-4053 Basel (CH). RATNI, Hasane
[FR/FR]; 4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim (FR).
SCHULZ-GASCH, Tanja [DE/CH]; Langhagstrasse
46, CH-4410 Liestal (CH). WRIGHT, Matthew, Blake
[US/CH]; Peter Rot-Strasse 76, CH-4058 Basel (CH).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLYL DERIVATIVES AS LIVER-X-RECEPTOR MODULATORS



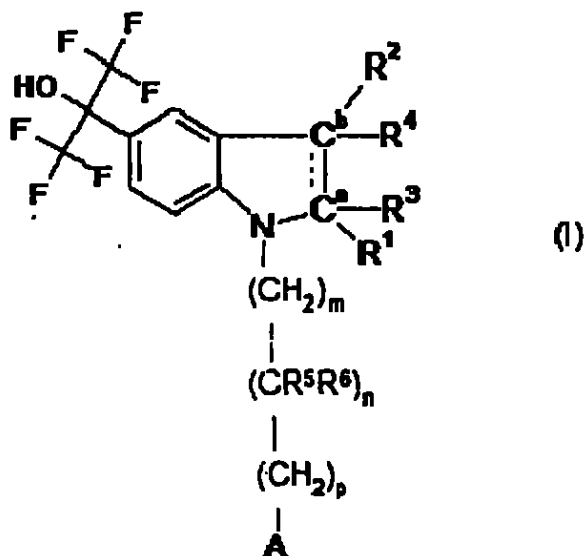
(57) Abstract: Compounds of formula (I) and pharmaceutically ac-
ceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof, wherein
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, m, n and p are defined as in claim 1. These
compounds can be used as medicaments in the treatment of diseases
such as atherosclerosis and diabetes.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

en donde



5 R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

10 R^5 y R^6 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilo y heteroarilo;

15 A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcóxi, arilalquilo, arilalqueno, alcóxicarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilal-

quilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, 5 piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilalquilarilo, alquiloxicarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, áminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo; hidroxialquilarilo, hidroxí(carboxi)alquilarilo, hidroxí(alcoxicarbonil)alquilarilo, hidroxí(amírocarbonil)alquilarilo y 15 piridinilo;

m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de 20 m, n y p es 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un carbono carbono simple o doble enlace y en el caso 25 que el enlace C^a y C^b sea un doble enlace carbono carbono R³ y R⁴ están ausentes;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

5 R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

10 R^5 y R^6 son independientemente seleccionados a partir de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, arilo y heteroarilo;

A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de al-

15 quilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, alcoxycarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo,

20 morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloalcoxycarbonilalquilarilo, alquiloalcoxycarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo,

25 aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboni-

loxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo; hidroxialquilarilo, hidroxí(carboxi)alquilarilo, hidroxí(alcoxicarbonil)alquilarilo, hidroxí(aminocarbonil)alquilarilo y piridinilo;

5 m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de m, n y p es 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-
10 1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple o doble carbono carbono y en el caso que el enlace entre C^a y C^b sea un enlace doble carbono carbono R³ y R⁴ están ausentes;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en donde R¹ es metilo.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde R² es hidrógeno, alquilo o
20 halógeno.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es hidrógeno.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en donde R³ es hidrógeno.
25

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en donde R⁴ es hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-

27

dicaciones de 1 a 7, en donde uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es hidroxialquilo o arilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en donde m es cero o 1.

5 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y 9, en donde n es cero.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en donde p es cero o 1.

10 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y 9 a 11, en donde m es 1, n es cero y p es cero.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en donde la unión entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono.

15 14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en donde la unión entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono y R^3 y R^4 están ausentes.

15 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en donde A es fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo o isooxazolilo, en donde fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo e isooxazolilo son opcionalmente
25 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, al-

coxicarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxicarboni-
nilo, alcoxicarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo,
arilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilaminocarboni-
lo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, ami-
5 nocardbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, al-
coxicarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alqui-
loxicarbonilalquilarilo, alquiloxicarbonilalcoxiarilo, car-
boxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquila-
rilo, aminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, amino-
10 carboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, car-
boxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboni-
loxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, ariloalcoxiarilo, ami-
nocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidi-
nilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo y piperidinil-
15 carboniloxiarilo.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 15, en donde A es fenilo, oxazol-2-il o
oxazol-4-ilo, en donde fenilo, oxazol-2-ilo y oxazol-4-ilo
son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyen-
20 tes independientemente seleccionados a partir de alquilo,
tolil, etil-fenilo, trifluorometil-fenilo, fluoro-fenilo,
cloro-fenilo, carboximetoxi-fenilo, aminocarbonilmetoxi-
fenilo, carboxi-fenilo, hidroxil-fenilo, hidroximetil-
fenilo y aminocarbonil-fenilo.

25 17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 16, en donde A es fenilo.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 14, en donde A es oxazolilo que es susti-

tuido con un primer sustituyente que es alquilo y un Segundo sustituyente que es fenilo o piridinilo, cuyo fenilo es substituted con hidroxialquilo.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 18, en
5 donde A es 2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetilo, 2-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetilo o 5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetilo.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo consistente en:
10

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

15 2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

20 2-(1-Bencil-3-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

2-[1-(3-Dimetilaminometil-bencil)-2-metil-1H-indol-5-

- il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 15 2-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
- 20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenilo-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
- 2-(1-Bencil-2,3-dicloro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 25 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-(1-Bencil-2,3-diiodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-propan-2-ol;

1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehido;

2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-1H-indol-5-il)-

5 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-yodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 N-Bencil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

15 N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-fenetil benzamida;

(Metil-{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoil}-amino)-acetato de etilo;

20 Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico;

N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

25 {3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

N,N-Dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-*N*-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida;

5 *N*-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-*N*-piridin-2-ilmetil-benzamida;

2-[1-Bencil-2-(1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 1-[1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1*H*-indol-2-il]-propan-1-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

15 2-(1-Bencil-2-hidroximetil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

N-Ciclohexil-*N*-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

20 2-[1-(5-Cloro-benzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

25 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*o*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-

oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-

5 metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(3-hidroximetil-bencil)-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
10 trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato
de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol;

15 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-
fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-
20 indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-
dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
25 indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-
oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-

quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-fenil-acetato de metilo;

2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
10 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
15

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
20 propan-2-ol;

2-(1-Benzhidril-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorómetil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico;
25

4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
5 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoksi)-bencil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
10 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-[2-(2,5-Difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(2-metoksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-[2-(4-Benciloksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

5 2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

(4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo;

10 Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(2-metil-5-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

20 N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

2-(1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo;

Ácido 3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico;

Ácido 4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico;

10 3-(4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilo-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo;

2-(1-[2-(2,5-Difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenol;

Dimetil-carbamato de 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-
5 propan-2-ol;

2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-
10 propan-2-ol;

(4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-
acetato de metilo;

15 Ácido (4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acético;

2-{3-Cloro-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
20 propan-2-ol;

Pirrolidin-1-carboxilato de 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

Morfolin-4-carboxilato de 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;
25

Ácido 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-

carboxílico;

2-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-hidroximetil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

5 N,N-Dimetil-2-(4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acetamida;

2-{1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol;

10 3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenol;

Morfolin-4-carboxilato de 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

15 Dimetil-carbamato de 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

Pirrolidin-1-carboxilato de 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

20 (3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo;

3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo;

25 4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato

de metilo;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

15 Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-[2,3-Dimetil-1-(5-metil-2-fenilo-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-

carboxilato de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-
isoxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-
5 bencil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-
1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-
2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-metil-6-(4-
trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol; y

{3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-
15 il-metanona.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 20 seleccionados a partir del grupo que
consiste en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-
20 oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il)-
25 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-

metil-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-(1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida; y

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol.

22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo que consiste en:

Trans 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

10 2-[1-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

15 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol,

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-[3-(1-hidroxi-etil)-

fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol,

(2R) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
5 indol-5-il)-propan-2-ol,

(2S) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il)-propan-2-ol, y

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-
10 3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-
ol,

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farma-
céuticamente aceptable de éstos.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
15 dicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo que
consiste en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-(2-[4-(1-hidroxi-etil)-
fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol,

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-(2-[3-(1-hidroxi-etil)-
fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol, y

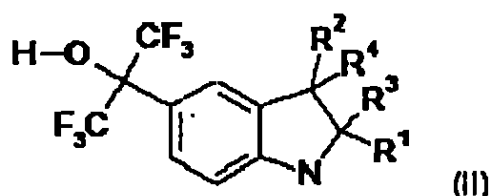
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-
3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-
25 ol,

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farma-
céuticamente aceptables de éstos.

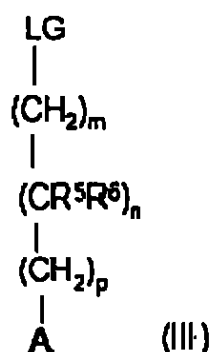
24. Un proceso para la preparación de compuestos de

fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 comprendiendo una de las siguientes reacciones

- a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula
5 (II)

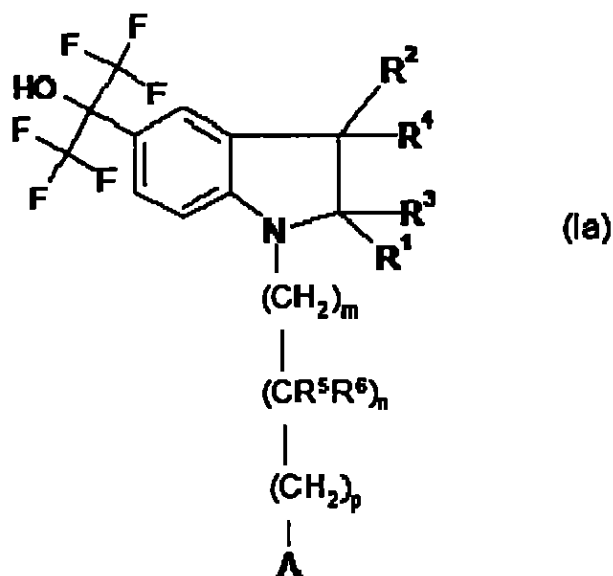


en presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula
(III)



en donde R^1 a R^6 , A, m, n y p se definen como en la
10 reivindicación 1 y GS es un grupo saliente y, en donde grupos hidroxí estan opcionalmente protegidos;

- b) oxidación de un compuesto de acuerdo con la fórmula
(Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , A, m, n y p se definen como en la reivindicación 1, R^3 y R^4 son hidrógeno y, en donde grupos hidroxí están opcionalmente protegidos.

5 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, cuando se elaboran de acuerdo con el proceso de la reivindicación 24.

26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para utilizar como sustancias terapéu-
10 ticamente activas.

27. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 y un vehículo terapéuticamente inerte.

28. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de
15 las reivindicaciones de 1 a 23 para la elaboración de medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades que son moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta.

29. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones de 1 a 23 para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta.

30. Un método para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que están moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta cuyo método implica la administración de una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23.

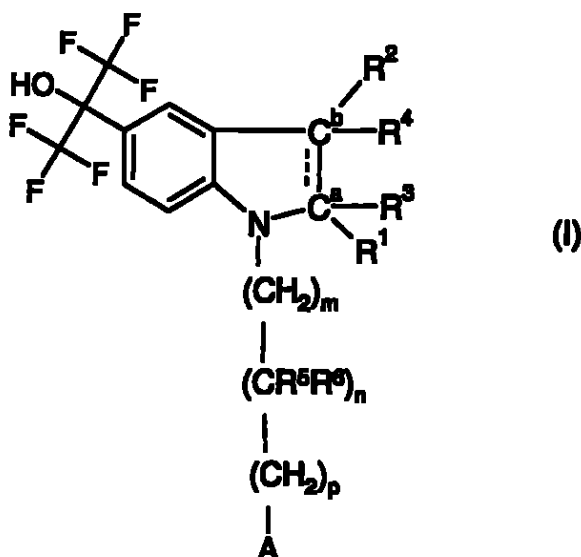
31. El uso y/o el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 28 a 30, en donde la enfermedad es niveles incrementados de lípidos, niveles incrementados de colesterol, bajo colesterol HDL, alto colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis hepática, degeneración macular o enfermedad de Alzheimer.

32. La invención tal como se ha descrito aquí.

CLAIMS

49

1. Compounds of formula (I)



5 wherein

R^1 is hydrogen, alkyl, halogen, formyl, hydroxyalkyl or trifluoromethyl;

R^2 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano or halogen;

R^3 is hydrogen or alkyl;

R^4 is hydrogen, alkyl, hydroxy or alkoxy;

10 R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryl and heteroaryl;

A is aryl or heterocyclyl, wherein aryl and heterocyclyl are optionally substituted with one to three substituents independently selected from alkyl, halogen, amino, hydroxyalkyl, aryl, aryloxy, alkoxy, arylalkyl, arylalkenyl, alkoxycarbonylamino, aminocarbonyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aminoalkyl, 15 trifluoromethyl, arylalkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonyl, indolylalkylaminocarbonyl, morpholinylcarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, aminocarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, pyridinylalkylaminocarbonyl, alkylloxycarbonylalkylaryl, 20 alkylloxycarbonylalkoxyaryl, carboxyalkylaryl, carboxyalkoxyaryl,

aminocarbonylalkylaryl, aminocarbonylalkoxyaryl, aminocarbonylamino, 60
aminocarbonyloxy, aminocarbonyloxyaryl, carboxyalkyl, carboxyalkoxy,
cycloalkylaminocarbonyl, morpholinylcarbonyloxyaryl, morpholinylcarbonylaryl,
arylalkoxyaryl, aminocarbonylaryl, pyrrolidinylcarbonyloxyaryl,
5 pyrrolidinylcarbonylaryl, piperidinylcarbonylaryl, piperidinylcarbonyloxyaryl;
hydroxyalkylaryl, hydroxy(carboxy)alkylaryl, hydroxy(alkoxycarbonyl)alkylaryl,
hydroxy(aminocarbonyl)alkylaryl and pyridinyl;

m is zero, 1, 2 or 3;

n is zero or 1;

10 p is zero, 1, 2 or 3; with the proviso that the sum of m, n and p is 1, 2, 3 or 4;

and, wherein the compound is not 2-(1-benzyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

and, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon
single or double bond and in case the bond between C^a and C^b is a carbon carbon
15 double bond R³ and R⁴ are absent;

and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof.

2. Compounds according to claim 1, wherein

R¹ is hydrogen, alkyl, halogen, formyl, hydroxyalkyl or trifluoromethyl;

R² is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano or halogen;

20 R³ is hydrogen or alkyl;

R⁴ is hydrogen, alkyl, hydroxy or alkoxy;

R⁵ and R⁶ are independently selected from hydrogen, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl,
hydroxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryl and heteroaryl;

A is aryl or heterocyclyl, wherein aryl and heterocyclyl are optionally substituted with
25 one to three substituents independently selected from alkyl, halogen, amino,
hydroxyalkyl, aryl, aryloxy, alkoxy, arylalkyl, alkoxycarbonylamino,
aminocarbonyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aminoalkyl,
trifluoromethyl, arylalkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonyl,

51

indolylalkylaminocarbonyl, morpholinylcarbonyl, aminocarbonyl,
aminocarbonylalkyl, aminocarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy,
pyridinylalkylaminocarbonyl, alkylloxycarbonylalkylaryl,
alkylloxycarbonylalkoxyaryl, carboxyalkylaryl, carboxyalkoxyaryl,
5 aminocarbonylalkylaryl, aminocarbonylalkoxyaryl, aminocarbonylamino,
aminocarbonyloxy, aminocarbonyloxyaryl, carboxyalkyl, carboxyalkoxy,
cycloalkylaminocarbonyl, morpholinylcarbonyloxyaryl, morpholinylcarbonylaryl,
arylalkoxyaryl, aminocarbonylaryl, pyrrolidinylcarbonyloxyaryl,
pyrrolidinylcarbonylaryl, piperidinylcarbonylaryl, piperidinylcarbonyloxyaryl;
10 hydroxyalkylaryl, hydroxy(carboxy)alkylaryl, hydroxy(alkoxycarbonyl)alkylaryl,
hydroxy(aminocarbonyl)alkylaryl and pyridinyl;

m is zero, 1, 2 or 3;

n is zero or 1;

p is zero, 1, 2 or 3; with the proviso that the sum of m, n and p is 1, 2, 3 or 4;

15 and, wherein the compound is not 2-(1-benzyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

and, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon
single or double bond and in case the bond between C^a and C^b is a carbon carbon
double bond R³ and R⁴ are absent;

20 and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof.

3. Compounds according to any one of claims 1 to 2, wherein R¹ is methyl.
4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein R² is hydrogen, alkyl or halogen.
5. Compounds according to claim 4, wherein R² is hydrogen.
- 25 6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R³ is hydrogen.
7. Compounds according to any one of claims 1 to 6, wherein R⁴ is hydrogen.
8. Compounds according to any one of claims 1 to 7, wherein one of R³ and R⁶ is hydrogen and the other one is hydroxyalkyl or aryl.

9. Compounds according to any one of claims 1 to 8, wherein m is zero or 1.
10. Compounds according to any one of claims 1 to 7 and 9, wherein n is zero.
11. Compounds according to any one of claims 1 to 10, wherein p is zero or 1.
12. Compounds according to any one of claims 1 to 7 and 9 to 11, wherein m is 1, n is zero and p is zero.
13. Compounds according to any one of claims 1 to 12, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon single bond.
14. Compounds according to any one of claims 1 to 12, wherein the bond between the carbon atoms C^a and C^b is a carbon carbon double bond and R³ and R⁴ are absent.
- 10 15. Compounds according to any one of claims 1 to 14, wherein A is phenyl, oxazolyl, quinolinyl, thiazolyl, naphthalenyl, benzothiophenyl, isoxazolyl, quinolinyl, pyridinyl, 2H-pyrazol-3-yl or isooxazolyl, wherein phenyl, oxazolyl, quinolinyl, thiazolyl, naphthalenyl, benzothiophenyl, isoxazolyl, quinolinyl, pyridinyl, 2H-pyrazol-3-yl and isooxazolyl are optionally substituted with one to three substituents
- 15 independently selected from alkyl, halogen, amino, hydroxyalkyl, aryl, aryloxy, alkoxy, arylalkyl, alkoxycarbonylamino, aminocarbonyloxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, aminoalkyl, trifluoromethyl, arylalkylaminocarbonyl, alkoxycarbonylalkylaminocarbonyl, indolylalkylaminocarbonyl, morpholinylcarbonyl, aminocarbonyl,
- 20 aminocarbonylalkyl, aminocarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkoxy, pyridinylalkylaminocarbonyl, alkylloxycarbonylalkylaryl, alkylloxycarbonylalkoxyaryl, carboxyalkylaryl, carboxyalkoxyaryl, aminocarbonylalkylaryl, aminocarbonylalkoxyaryl, aminocarbonylamino, aminocarbonyloxy, aminocarbonyloxyaryl, carboxyalkyl, carboxyalkoxy, cycloalkylaminocarbonyl,
- 25 morpholinylcarbonyloxyaryl, morpholinylcarbonylaryl, arylalkoxyaryl, aminocarbonylaryl, pyrrolidinylcarbonyloxyaryl, pyrrolidinylcarbonylaryl, piperidinylcarbonylaryl and piperidinylcarbonyloxyaryl.
16. Compounds according to any one of claims 1 to 15, wherein A is phenyl, oxazol-2-yl or oxazol-4-yl, wherein phenyl, oxazol-2-yl and oxazol-4-yl are optionally
- 30 substituted with one to three substituents independently selected from alkyl, tolyl, ethyl-phenyl, trifluoromethyl-phenyl, fluoro-phenyl, chloro-phenyl,

52

B

carboxymethoxy-phenyl, aminocarbonylmethoxy-phenyl, carboxy-phenyl, hydroxyl-phenyl, hydroxymethyl-phenyl and aminocarbonyl-phenyl.

53

17. Compounds according to any one of claims 1 to 16, wherein A is phenyl.
18. Compounds according to any one of claims 1 to 14, wherein A is oxazolyl which is substituted with a first substituent which is alkyl and a second substituent which is phenyl or pyridinyl, which phenyl is substituted with hydroxyalkyl.
19. Compounds according to claim 18, wherein A is 2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl, 2-[3-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl or 5-methyl-2-pyridin-3-yl-oxazol-4-ylmethyl.
20. Compounds according to any one of claims 1 to 19 selected from the group consisting of:
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
 - 2-(1-Benzyl-3-chloro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
 - 2-{1-[2-(4-Ethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1*H*-indol-5-yl}-propan-2-ol;
 - 2-(1-Benzyl-3-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl}-propan-2-ol;
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(3-morpholin-4-ylmethyl-benzyl)-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
 - 3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester;
 - 2-[1-(3-Dimethylaminomethyl-benzyl)-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl}-propan-2-ol;
 - 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(2-trifluoromethyl-quinolin-6-ylmethyl)-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
 - 2-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

54

- 2-{1-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol; 54
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-quinolin-2-ylmethyl-1*H*-indol-5-yl)-propan-
2-ol;
- 5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-
oxazol-4-ylmethyl]-1*H*-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-phenethyl-1*H*-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-1*H*-
10 indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-2,3-dichloro-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-
yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-thiazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-
15 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-2,3-diiodo-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1-Benzyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-1*H*-indole-2-
carbaldehyde;
- 2-(1-Biphenyl-3-ylmethyl-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-
20 2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-naphthalen-1-ylmethyl-1*H*-indol-5-yl)-
propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-3-iodo-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- N*-Benzyl-*N*-methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-
ethyl)-indol-1-ylmethyl]-benzamide; 25
- 4-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-
ylmethyl]-benzoic acid methyl ester;
- N*-Methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-
1-ylmethyl]-*N*-phenethyl-benzamide;
- 30 (Methyl-{3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-
1-ylmethyl]-benzoyl}-amino)-acetic acid ethyl ester;
- 3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-
ylmethyl]-benzoic acid;
- N*-[2-(1*H*-Indol-3-yl)-ethyl]-*N*-methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-
35 trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-benzamide;
- {3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-
ylmethyl]-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone;

55

- N,N*-Dimethyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-benzamide;
- N*-Methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-*N*-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-benzamide;
- 5 *N*-Methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-*N*-pyridin-2-ylmethyl-benzamide;
- 2-[1-Benzyl-2-(1-hydroxy-ethyl)-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1-[1-Benzyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-1*H*-indol-2-yl]-propan-1-ol;
- 10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[2-(4-isopropoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 15 2-(1-Benzyl-2-hydroxymethyl-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- N*-Cyclohexyl-*N*-methyl-3-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-benzamide;
- 2-[1-(5-Chloro-benzo[*b*]thiophen-3-ylmethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-(2-Chloro-phenyl)-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-*o*-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 30 2-[1-[2-(4-Ethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(3-hydroxymethyl-benzyl)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester;
- 35 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;

- 2-{1-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-phenethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(2-trifluoromethyl-quinolin-6-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-naphthalen-1-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- [2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-yl]-phenyl-acetic acid methyl ester;
- 20 2-{1-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-quinolin-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 2-(1-Biphenyl-3-ylmethyl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-benzyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-[1-[2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzhydryl-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 30 3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 4-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester;
- 85 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;

56

A

- 2-{1-[2-(4-Chloro-phenyl)-5-methyl-thiazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[2-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(2,5-Diphenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-(4-Benzylloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-2-methyl-1H-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[2-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-Ethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid methyl ester;
- 25 (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[2-(2-methyl-5-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- N,N-Dimethyl-2-(4-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetamide;
- 35 2-{1-[2-(3-Benzylloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

- 4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzoic acid methyl ester;
- 3-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzoic acid methyl ester;
- 5 3-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzoic acid;
- 4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzoic acid;
- 10 3-{4-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzoic acid methyl ester;
- 2-{1-[2-(2,5-Diphenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(2-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 20 2-{1-[2-(4-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenol;
- Dimethyl-carbamic acid 4-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenyl ester;
- 25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[2-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethyl]-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-5-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 2-{1-[2-Ethyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[2-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylmethyl]-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid methyl ester;
- 35 (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid;

- 2-{3-Chloro-1-[2-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
Pyrrolidine-1-carboxylic acid 4-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenyl ester;
5 Morpholine-4-carboxylic acid 4-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenyl ester;
2-(2-Chloro-phenyl)-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazole-5-carboxylic acid;
2-{1-[2-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxymethyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
10 N,N-Dimethyl-2-(4-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenoxy)-acetamide;
2-{1-[2-(3-Benzoyloxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
15 3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenol;
Morpholine-4-carboxylic acid 3-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenyl ester;
Dimethyl-carbamic acid 3-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenyl ester;
20 Pyrrolidine-1-carboxylic acid 3-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenyl ester;
(3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenoxy)-acetic acid methyl ester;
25 3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid methyl ester;
4-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid methyl ester;
3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol;
4-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
35 N,N-Dimethyl-3-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzamide;

87

- (3-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid; 60
- N,N-Dimethyl-4-[5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzamide;
- 5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-[2,3-Dimethyl-1-(5-methyl-2-phenyl-oxazol-4-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-o-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 10 2-(2-Chloro-phenyl)-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazole-5-carboxylic acid methyl ester;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-3-phenyl-isoxazol-4-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-naphthalen-2-ylmethyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-methyl-1-naphthalen-2-ylmethyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-[2-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylmethyl]-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol; and
- {3-[2-Methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-phenyl}-piperidin-1-yl-methanone.
- 25 21. Compounds according to any one of claims 1 to 20 selected from the group consisting of:
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-(1-Benzyl-3-chloro-2-methyl-1H-indol-5-yl)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[2-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-[1-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 35 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-phenethyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol;

- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 2-[1-[2-(4-Ethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 5 2-[1-[2-(3-Chloro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-methyl-1-phenethyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl}-propan-2-ol;
- 10 (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid;
- N,N-Dimethyl-2-(4-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetamide;
- 15 3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
- 4-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
- 20 4-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenol;
- (4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetic acid;
- N,N-Dimethyl-2-(4-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenoxy)-acetamide;
- 25 3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenol;
- 3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
- 30 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-[2-(3-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1*H*-indol-5-yl]-propan-2-ol;
- 4-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-benzoic acid;
- N,N-Dimethyl-3-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzamide;
- 35 (3-[5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl]-phenoxy)-acetic acid;

N,N-Dimethyl-4-{5-methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-benzamide; and
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol.

- 5 22. Compounds according to any one of claims 1 to 19 selected from the group consisting of:
- Trans 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-styryl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,
2-[1-(2-Benzyl-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-
10 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,
4-{5-Methyl-4-[2-methyl-5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-2,3-dihydro-indol-1-ylmethyl]-oxazol-2-yl}-phenol,
15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-phenethyl-oxazol-4-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hydroxymethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl]-2-methyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl}-propan-2-ol,
20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl}-2-methyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[3-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl}-2-methyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol,
25 (2R) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,
(2S) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyl]-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol, and
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-3-yl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,
30 and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof.
23. Compounds according to any one of claims 1 to 19 selected from the group consisting of:
- 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[4-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl}-2-methyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol,
35

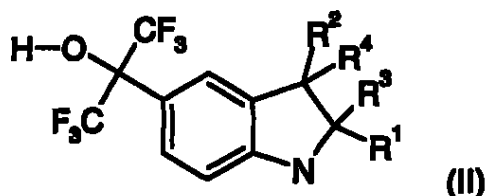
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[3-(1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-5-methyl-oxazol-4-ylmethyl}-2-methyl-1H-indol-5-yl)-propan-2-ol, and

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-3-yl-oxazol-4-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-propan-2-ol,

5 and pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable esters thereof.

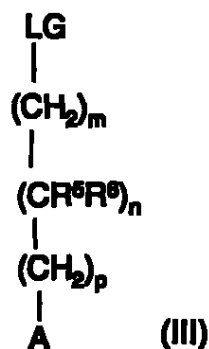
24. A process for the preparation of compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 23 comprising one of the following reactions

a) reaction of a compound according to formula (II)



10

in the presence of a compound according to formula (III)

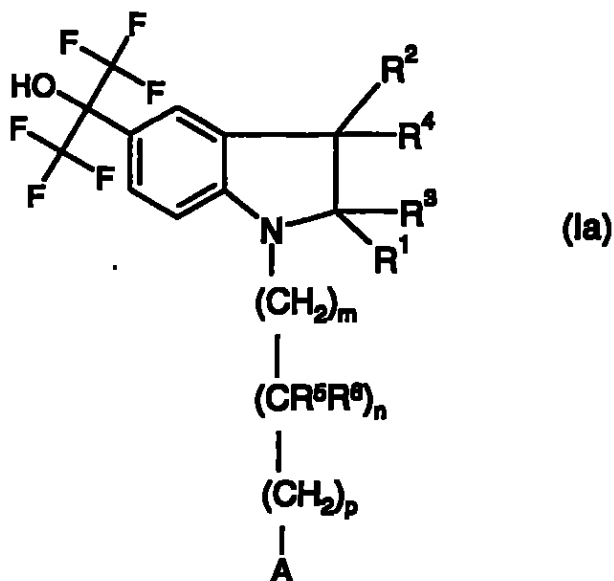


wherein R^1 to R^6 , A, m, n and p are defined as in claim 1 and LG is a leaving group and, wherein hydroxy groups are optionally protected;

15

b) oxidation of a compound according to formula (Ia)

64



wherein R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , A , m , n and p are defined as in claim 1, R^3 and R^4 are hydrogen and, wherein hydroxy groups are optionally protected.

25. A compound according to any one of claims 1 to 23, when manufactured according to the process of claim 24.
26. Compounds according to any one of claims 1 to 23 for use as therapeutically active substances.
27. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with any one of claims 1 to 23 and a therapeutically inert carrier.
28. The use of a compound according to any one of claims 1 to 23 for the preparation of medicaments for the prophylaxis and therapy of diseases which are modulated by LXR alpha and/or LXR beta agonists.
29. The use of a compound according to any one of claims 1 to 23 for the treatment and prophylaxis of diseases which are modulated by LXR alpha and/or LXR beta agonists.
30. A method for the treatment and prophylaxis of diseases which are modulated by LXR alpha and/or LXR beta agonists which method comprises administering an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 23.
31. The use and/or the method according to any one of claims 28 to 30, wherein the disease is increased lipid levels, increased cholesterol levels, low HDL-cholesterol, high LDL-cholesterol, atherosclerotic diseases, diabetes, non-insulin dependent

diabetes mellitus, metabolic syndrome, dyslipidemia, sepsis, inflammatory diseases, skin diseases, colitis, pancreatitis, cholestasis of the liver, fibrosis of the liver, macular degeneration or Alzheimer's disease.

32. The invention as hereinbefore described.

5

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22384	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP 2005/004454	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.04.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.05.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D413/06 C07D209/30 C07D413/10 C07D209/08 C07D401/06 C07D417/06 C07D209/12 C07D409/06 C07D 403/06 A61K31/404 A61P3/06																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 20%;">Casilla No. I</td><td style="width: 70%;">Bases del Reporte</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 07.11.2005	Fecha de terminación de este reporte 25.09.2006																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx: 523656 epmu d Fax. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Johnson, Claire Teléfono No. +49 89 2399-8287																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐ Una traducción de la solicitud internacional al, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3. y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 (a) y/o 55.3(a)).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, páginas

1-98 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-32 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2C)..

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 29-32

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.29-31 se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

Ver hoja separada

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos.32 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

Ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 32

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Examen Preliminar Internacional en un formato y manera aceptable a ella.

☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja Suplementaria para más detalles

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/004454

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	8,14,18-24,26-31
	No: Reivindicaciones	1-7,9-13,15-17,25
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	8,14,18-24,26-31
	No: Reivindicaciones	1-7,9-13,15-17,25
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-28
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7):

ver hoja separada

30

III. No establecimiento de opinión

Esta Autoridad considera que la materia objeto de las reivindicaciones 29-31 está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

La reivindicación 32 es superflua o poco clara y en cualquier caso no cumple con los requisitos del Artículo 6 del PCT. Si acaso se intenta cubrir la materia objeto ya cubierta en las reivindicaciones 1-31, es superflua. Sin embargo, si se intenta cubrir la materia objeto contenida en la descripción pero no en las reivindicaciones 1-31, es poco clara, pues no hay información acerca de qué materia objeto de la descripción es abarcada. Por lo tanto, no se ha realizado examen o búsqueda sobre esta reivindicación.

V. Declaración razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: GB-1 583 249

D2: Bennett y cols., Expert Opin. Ther. Patents 2004 14(7) 967-982

Novedad

D1 revela un compuesto específico que cae dentro del alcance de la presente reivindicación 1, el cual se ha estipulado como excluido de esta reivindicación por excepción. Sin embargo D1 también afirma (p.10, l.10-11) "usando el procedimiento de los Ejemplos 1 ó 2, los siguientes compuestos pueden ser preparados a partir del material de partida apropiado, el cual se muestra". Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2 y usando los materiales de partida 5 y 14-16, se obtienen 4 intermediarios N-bencil, que caen dentro del alcance de la presente reivindicación 1 y los cuales no son excluidos. Por lo tanto, la revelación implícita de este documento anticipa las presentes reivindicaciones 1-7, 9-13, 15-17 y 25. El hecho de que se revelen dos procedimientos diferentes que pueden ser usados para preparar los compuestos deseados no significa que haya incertidumbre acerca de cuál de los procedimientos debe usarse en combinación con cuál material de partida: los dos procedimientos son presentados como si fueran igualmente apropiados. Se revelan entonces tanto el procedimiento de acuerdo al ejemplo 1 como el procedimiento de acuerdo al ejemplo 2 en combinación con cada material de partida. Dado que los 4 intermediarios N-bencil arriba mencionados son inevitablemente obtenidos cuando se aplica sobre los materiales de partida 5 y 14-16, el procedimiento de acuerdo con el ejemplo 2, estos compuestos están, en efecto, implícitamente revelados.

32

Las reivindicaciones 1-7, 9-13, 15-17 y 25 no cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

Nivel Inventivo

Los compuestos de D1 que destruyen la novedad, son intermediarios para antihipertensivos. D2 es una revisión en la cual se menciona un número de derivados de hexafluoroisopropanol previamente publicados, con actividad como agonistas LXR para el tratamiento de aterosclerosis (ver compuestos 3-6, 46-51, 54,55). En esos compuestos, el hexafluoroisopropanol está unido a varios grupos aril y heteroaril, pero ninguno de esos compuestos sugiere el presente grupo indol/indolina N-sustituido. Por lo tanto, en la medida en que los compuestos reivindicados sean nuevos y tengan la actividad alegada, pueden considerarse inventivos.

Las reivindicaciones 8, 14, 18-24 y 26-31 cumplen con los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

Aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 1-28 cumplen con los requisitos del Artículo 33(4) del PCT.

No existe un criterio unificado en los estados contratantes del PCT para evaluar si las presentes reivindicaciones 29-31 son susceptibles de aplicación Industrial. La patentabilidad puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO por ejemplo, no considera que las reivindicaciones de uso de un compuesto en tratamiento médico sean industrialmente aplicables, pero permite reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico para un compuesto conocido y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

51

72

Applicant's or agent's file reference Case 22384		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/418
International application No. PCT/EP2005/004454		International filing date (day/month/year) 26.04.2005		Priority date (day/month/year) 03.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D413/06 C07D209/30 C07D413/10 C07D209/08 C07D401/06 C07D417/06 C07D209/12 C07D409/06 C07D403/06 A61K31/404 A61P3/06				
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 07.11.2005		Date of completion of this report 25.09.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Johnson, Claire Telephone No. +49 89 2399-8287 		

6

73

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-98 as originally filed

Claims, Numbers

1-32 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify):*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify):*

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

74

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 29-32

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 29-31 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 32 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 32

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

7

75

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	8,14,18-24,26-31
	No: Claims	1-7,9-13,15-17,25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	8,14,18-24,26-31
	No: Claims	1-7,9-13,15-17,25
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet



III. Non-establishment of opinion

Claims 29-31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Claim 32 is either superfluous or unclear and in either case does not comply with the requirements of Article 6 PCT. If it merely is intended to cover subject matter already covered in claims 1-31 it is superfluous. If, however, it is intended to cover subject matter contained in the description but not in claims 1-31, it is unclear, as there is no information as to which subject matter from the description is encompassed. This claim has therefore not been searched or examined.

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: GB-1 583 249

D2: Bennett et al., Expert Opin. Ther. Patents 2004 14(7) 967-982

Novelty

D1 discloses a specific compound falling within the scope of present claim 1 which is excluded from this claim by proviso. However, D1 also states (p. 10, l. 10-11) "using the procedure of Examples 1 or 2, the following compounds can be made from the appropriate starting material which is shown". Following the procedure of example 2 and using the starting materials 5 and 14-16, 4 N-benzyl intermediates are obtained which fall within the scope of present claim 1 and which are not excluded. The implicit disclosure of this document therefore anticipates present claims 1-7, 9-13, 15-17 and 25. The fact that two different procedures are disclosed which can be used to prepare the desired compounds does not mean that there is an uncertainty as to which of the procedures should be used in combination with which starting material: both procedures are presented as being equally suitable. Thus the procedure according to example 1 and that according to example 2 in combination with each starting material are both disclosed. As the 4-N-benzyl intermediates mentioned above are inevitably obtained when the procedure according to example 2 is applied to the starting materials 5 and 14-16, these compounds are indeed implicitly disclosed.

Claims 1-7, 9-13, 15-17 and 25 do not fulfil the requirements of Article 33(2) PCT. 77

Inventive step

The novelty-destroying compounds of D1 are intermediates for antihypertensives. D2 is a review which mentions a number of prepublished hexafluoroisopropanol derivatives with activity as LXR agonists for the treatment of atherosclerosis (see compounds 3-6, 46-51, 54, 55). In these compounds, the hexafluoroisopropanol is attached to various aryl and heteroaryl groups, but none of these compounds suggest the present N-substituted indole/indoline group. Therefore, insofar as the presently claimed compounds are new and have the alleged activity, they may be considered inventive.

Claims 8, 14, 18-24 and 26-31 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-28 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

No unified criteria exist in the PCT Contracting States for assessing whether present claims 29-31 are industrially applicable. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. For example, the EPO does not consider claims to the use of a compound in medical treatment to be industrially applicable, but allows claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

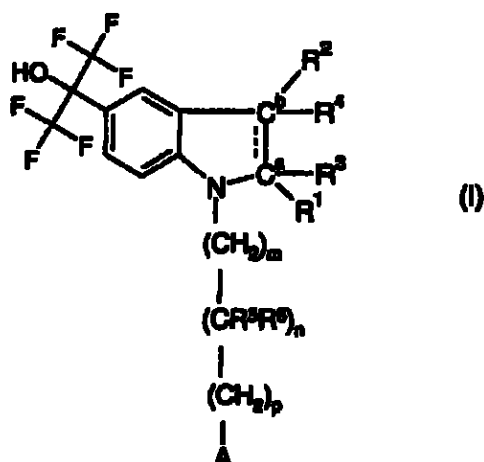
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del Invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS INDÓLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X DEL HÍGADO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

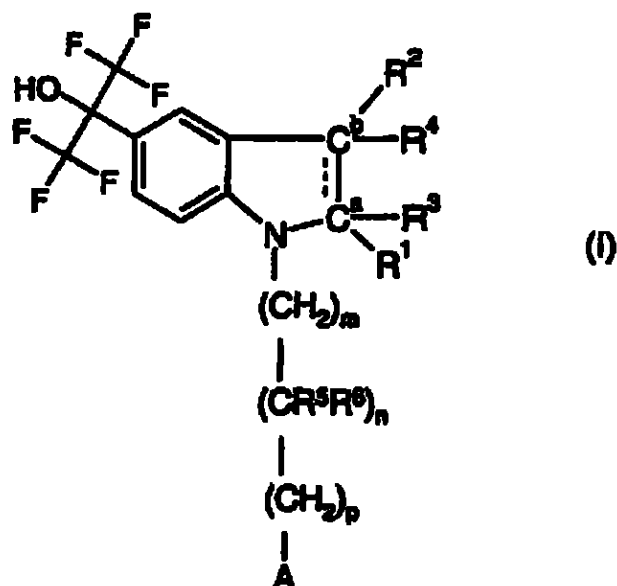
Compuestos de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m, n y p son definidos como en la reivindicación 1. Estos compuestos pueden ser utilizados como medicamentos en el tratamiento de enfermedades tales como arterosclerosis y diabetes.

DERIVADOS INDÓLICOS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR X DEL HÍGADO

La presente invención tiene que ver con nuevos derivados indólicos útiles como moduladores del receptor X del hígado. La invención tiene que ver con los compuestos de la fórmula (I)



en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilo y heteroarilo;

A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustitui-

yentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, arilalquenilo, alcoxicarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometil, arilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxicarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilalquilarilo, alquiloxicarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonil, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, ariloalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo, hidroxialquiloarilo, hidroxialcoxiarilo, hidroxialcoxiarilo, hidroxialcoxiarilo, hidroxialcoxiarilo, hidroxialcoxiarilo y piridinilo;

m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de m, n y p sea 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un carbono carbono simple o enlace doble y en caso que

el enlace entre C^a y C^b sea un enlace doble carbono carbono R³ y R⁴ están ausentes;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

5 Los receptores X del hígado (LXRs) son miembros de la superfamilia de receptores de hormona nuclear. Los LXRs son activados por oxisteroles endógenos y regulan la transcripción de genes controlando múltiples rutas metabólicas. Dos subtipos, LXRalfa y LXRbeta, se han descrito (Willy et al.,
10 Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al., Proc Natl Acad Sci USA.1994, 91:10809-13). LXRbeta se expresa de forma obícua, mientras que LXRalpha es predominantemente expresada en tejidos que metabolizan colesterol como el hígado, tejido adiposo, intestino y macrófagos. Los LXRs modulan una variedad de respuestas fisiológicas incluyendo la regulación
15 de la absorción del colesterol, la eliminación del colesterol (síntesis del ácido biliar), y el transporte de colesterol desde tejidos periféricos vía lipoproteínas plasmáticas hasta el hígado. Los LXRs también están implicados en
20 el metabolismo de la glucosa, el metabolismo del colesterol en el cerebro, la diferenciación celular, e inflamación.

Actualmente, aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria tiene concentraciones plasmáticas bajas de lipoproteínas de alta densidad
25 (HDL-C). La función ateroprotectora de HDL destacó 25 años atrás y se estimuló la exploración de los factores genéticos y medioambientales que influyen los niveles de HDL-C (Miller NE., Lipids 1978,13:914-9). La función protectora

de HDL deriva de su papel en un proceso llamado transporte
reverso del colesterol. HDL media la eliminación del coles-
terol desde células de los tejidos periféricos, incluyendo
células espumosas macrófagas en las lesiones ateroscleróti-
cas de la pared arterial. Las HDL envían su colesterol al
hígado y órganos metabolizadores de colesterol para la con-
versión a bilis y la eliminación fecal. Estudios han mos-
trado que los niveles de HDL-C son predictivos del riesgo
de enfermedad de arteria coronaria independientemente de
los niveles de lipoproteína de colesterol de baja densidad
(LDL-C) (Godon et al., Am J Med. 1977, 62:707-14).

Actualmente, la prevalencia estimada de edad ajustada
entre americanos de 20 años y mayores que tienen HDL-C de
menos de 35 mg/dl es 16% (hombres) y 5,7 % (mujeres). Un
incremento sustancial de HDL-C se consigue actualmente por
tratamiento con niacina en varias formulaciones. No obstan-
te, los sustanciales efectos secundarios desfavorables li-
mitan el potencial terapéutico de este método.

Se ha observado que tanto como el 90% de los 14 millo-
nes de pacientes con diabetes de tipo 2 diagnosticada en
los Estados Unidos sufren sobrepeso u obesidad, y una alta
proporción de pacientes con diabetes tipo 2 tienen concen-
traciones anormales de lipoproteínas. Estudios han demos-
trado que la prevalencia del colesterol total > 240 mg/dl
es del 37% en hombres diabéticos y del 44% en mujeres. Las
tasas de LDL-C > 160 mg/dl son del 31% y 44%, y para HDL-C
< 35 mg/dl son del 28% y 11%, en hombres y mujeres diabéti-
cas respectivamente. La diabetes es una enfermedad en que

la capacidad del paciente para controlar los niveles de glucosa en sangre está disminuída a causa del deterioro parcial en la respuesta a la acción de la insulina. La diabetes tipo II (T2D) también se llama diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM) y se ha mostrado que causa gran daño al 80-90 % de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados. En T2D, los Islotes de Langerhans del páncreas continúan produciendo insulina. Sin embargo, los órganos diana para la acción de la insulina, principalmente músculo, hígado y tejido adiposo, muestran una resistencia profunda a la estimulación de la insulina. El cuerpo para compensar continua produciendo niveles altos no fisiológicos de insulina, la cual finalmente disminuye en etapas posteriores de la enfermedad, debido al agotamiento y fallo de la capacidad pancreática de producir insulina. De este modo, T2D es un síndrome metabólico-cardiovascular asociado a múltiples co-morbosidades, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, disfunción endotelial y aterosclerosis inflamatoria.

La primera línea del tratamiento para la dislipidemia y diabetes en la actualidad generalmente implica una dieta baja en grasas y baja en glucosa, ejercicio y pérdida de peso. No obstante, la obediencia puede ser moderada, y si la enfermedad va progresando, el tratamiento de varias deficiencias metabólicas empieza a ser necesario con agentes moduladores de lípidos tales como estatinas y fibratos para la dislipidemia, y fármacos hipoglucemiantes, p.ej. sulfonilureas, metformina, o sintetizadores de insulina de la

clase de tiazolidindiona (TZD) de los agonistas-PPAR γ , para la resistencia de la insulina. Estudios recientes dan evidencia de que los moduladores de LXRs resultarían en compuestos con potencial terapéutico mejorado, y como tales, los moduladores de LXRs deberían mejorar el perfil lipídico del plasma, y elevar los niveles de HDL-C. (Lund et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1169-77). Los LXRs también se conocen por controlar el flujo de colesterol desde la célula espumosa macrófaga de la lesión aterosclerótica, y agonistas de LXRs se han mostrado como ateroprotectores (Joseph y Tontonoz, Curr. Opin. Pharmacol. 2003, 3:192-7). Así, los moduladores de LXRs serían tratamientos efectivos para la enfermedad aterosclerótica la cual es la base de la morbilidad cardiovascular y mortalidad de ataque de corazón y de enfermedades de corazón. Observaciones recientes también sugieren que hay un efecto independiente mediado por LXR sobre la sensibilización de la insulina además de su papel de ateroprotección (Cao et al., J Biol Chem. 2003, 278:1131-6). De esa manera moduladores de LXR también pueden mostrar una eficacia superior en el ascenso de HDL y ateroprotección, con efectos adicionales sobre la diabetes, en comparación con terapias habituales.

Se ha encontrado que los nuevos compuestos de la presente invención se unen y selectivamente activan LXR alfa y LXR beta o coactivan LXR alfa y LXR beta. Consecuentemente, la absorción del colesterol se reduce, colesterol HDL incrementa, y se reduce la aterosclerosis inflamatoria. Dado que múltiples facetas de dislipidemia combinada y homeosta-

sis del colesterol son dirigidas por moduladores LXR, nuevos compuestos de la presente invención tienen un potencial terapéutico mejorado comparado con los compuestos ya conocidos en el campo. Por lo tanto se pueden usar en el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por LXR alfa y/o agonistas beta LXR. Tales enfermedades incluyen incremento del nivel de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino-dependente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias tales como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como la enfermedad de Alzheimer o función cognitiva degenerada/mejorable. Además, los nuevos compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento y profilaxis de formas de degeneración macular relacionadas con la edad y hereditarias (p.ej. enfermedad de Stargardt).

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias activas terapéuticas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta. La invención por otro lado se

refiere a procesos para la preparación de compuestos de la fórmula (I). En adición, la presente invención se refiere a un método para la profilaxis o tratamiento terapéutico de enfermedades moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta, tales como el incremento de los niveles de lípidos y colesterol, particularmente bajo colesterol HDL, alto colesterol LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, particularmente diabetes mellitus no-insulino-dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, sepsis, y enfermedades inflamatorias tales como colitis, pancreatitis, colestasis/fibrosis del hígado, psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel, y enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como la enfermedad de Alzheimer o función cognitiva degenerada/mejorable, y formas de degeneración macular relacionada con la edad y hereditaria (p.ej. enfermedad de Stargardt), dicho método incluyendo la administración de un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o animal.

En la presente descripción el término "alquilo", solo o combinado, significa un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena simple o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméri-

cos, preferiblemente metilo y etilo y más preferido metilo.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C₃-C₈ son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo.

El término "alcoxi", solo o combinado, significa un grupo de la fórmula alquilo-O- en la que el término "alquilo" tiene el significado dado anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi y terc.butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi y más preferiblemente metoxi.

El término "arilo", solo o combinado, significa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente un grupo fenilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a tres, cada uno independientemente seleccionado de halógeno, trifluorometil, trifluorometoxi, amino, alquilo, alcoxi, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxycarbamoilo, metilendioxi, carboxi, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, cicloalquilo y análogos. Preferido es fenilo o naftilo, particularmente fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres, preferiblemente uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, trifluorometilo, halógeno, alcoxycarbonilo, ami-

noalquilo, alcoxi, hidroxilo, carboxi y hidroxialquilo. Particularmente preferido es fenilo.

El término "heterociclilo", solo o combinado significa un heterociclo de 5 a 10 miembros saturado, parcialmente insaturado o aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y sulfuro. Si se desea, se puede sustituir uno o más átomos de carbono p.ej. por halógeno, alquilo, alcoxi, oxo etc. y/o un átomo de nitrógeno secundario (esto es -NH-) por alquilo, cicloalquilo, aralcoxicarbonilo, alcanilo, fenilo o fenilalquilo o un átomo de nitrógeno terciario (esto es =N-) por óxido, con halógeno, alquilo, cicloalquilo y siendo preferido alcoxi. Ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirazoilo, imidazoilo (p.ej. imidazol-4-ilo y 1-benciloxicarbonil-imidazol-4-il), pirazoilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, hexahidro-pirimidinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo (p.ej. 2-indolilo), quinolilo (p.ej. 2-quinolilo, 3-quinolilo y 1-óxido-2-quinolil), isoquinolilo (p.ej. 1-isoquinolilo y 3-isoquinolilo), tetrahidro-quinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo (p.ej. 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-isoquinolilo) y quinoxalínilo. Preferidos son oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo y isoxazolilo. Particularmente preferidos son oxazol-2-ilo y oxazol-4-ilo.

El término "heteroarilo", solo o combinado, significa un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene

uno o más, preferiblemente uno o dos, particularmente preferido un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y sulfuro, en donde nitrógeno es preferido. Puede ser sustituido uno o más átomos de carbono p.ej. por ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquil-SO₂-, amino-SO₂-, halógeno, alcoxi, hidroxilo, amino, cicloalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, nitro, alquilo, y/o alcoxycarbonilo. Ejemplos de ciclos heteroarilo son tiofenilo o pirrolidinilo, en donde tiofenilo y pirrolidinilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, alcoxi, trifluorometoxi, nitro y trifluorometilo.

El término "amino", solo o combinado, significa un grupo amino primario, secundario o terciario ligado mediante el átomo de nitrógeno, con el grupo amino secundario llevando un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario llevando dos sustituyentes alquilo similares o diferentes o sustituyentes cicloalquilo o los sustituyentes de nitrógeno juntos formando un anillo, tales como, por ejemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-ilo o piperidino etc., preferiblemente amino primario, dimetilamino y dietilamino y particularmente dimetilamino.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferiblemente flúor, cloro o bromo.

El término "carbonilo", solo o combinado significa el grupo -C(O)-.

El término "nitro", solo o combinado significa el grupo

-NO₂.

El término "ciano", solo o combinado significa el grupo
-CN.

El término "formilo", solo o combinado significa el
5 grupo -CHO.

El término "alquenilo", solo o combinado significa un
grupo hidrocarbónico de cadena simple o ramificada que com-
prende un enlace doble carbono-carbono y de 2 a 10,
preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, más
10 preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos
preferidos son etenilo y alilo.

El término "alquinilo", solo o combinado significa un
grupo hidrocarbónico de cadena simple o ramificada que com-
prende un enlace triple carbono-carbono y de 2 a 10,
15 preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, más
preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos
preferidos son etinilo y propinilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se re-
fiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológi-
ca y propiedades de bases libres o ácidos libres, que no
20 son biológicamente o de otra manera indeseables. Las sales
se forman con ácidos orgánicos tales como ácido clorhídri-
co, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, áci-
do fosfórico y análogos, preferiblemente ácido clorhídrico,
25 y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiío-
nico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido
maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico,
ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ciná-

9

mico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y análogos. Además estas sales se pueden preparar a partir de adición de una base inorgánica o una
5 base orgánica al ácido libre. Sales derivadas de una base orgánica incluyen, pero no están limitadas a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y análogos. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen naturalmente amina
10 sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamino, trimetilamino, dietilamino, trietilamino, tripropilamino, etanolamino, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y análogos. El compuesto de fórmula (I) puede
15 también estar presente en forma de zwitteriones. Particularmente preferidas sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhídricas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser solvata-
20 tados, p.ej. hidratados. La solvatación puede ser efectuada en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar p.ej. como una consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicial anhidro de fórmula (I) (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también in-
25 cluye solvatos fisiológicamente aceptables.

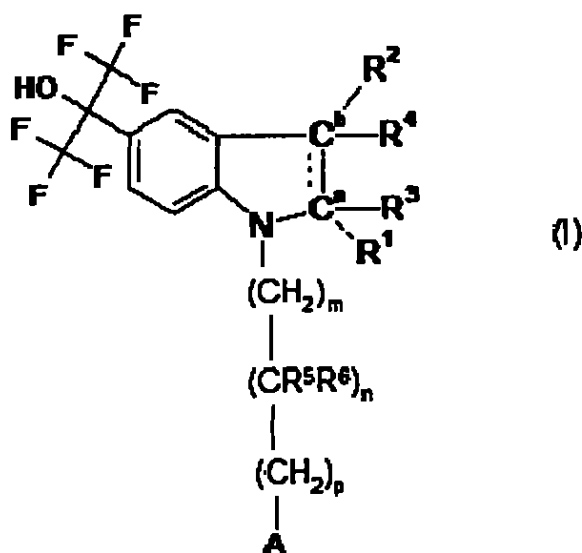
"Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que compuestos de fórmula general (I) pueden ser derivados a grupos funcionales para proveer derivados que sean capaces

66

de volver a convertirse en compuestos primarios in vivo. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos primarios de fórmula (I) in vivo, están dentro del ámbito de la invención.

En detalle, la invención tiene que ver con compuestos de fórmula (I),

en donde



R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxycarbonilo, arilo y heteroarilo;

5 A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, arilalquenilo, alcoxycarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloalcoxycarbonilalquilarilo, alquiloalcoxycarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo, hidroxialquilarilo, hidroxil(carboxi)alquilarilo, hidroxil(alcoxycarbonil)alquilarilo, hidroxil(aminocarbonil)alquilarilo y piridinilo;

10

15

20

25

m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de m,

n y p sea 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un carbono carbono simple o enlace doble y en caso que el enlace entre C^a y C^b sea un enlace doble carbono carbono R³ y R⁴ están ausentes;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Preferidos son los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de éstos, particularmente los compuestos de fórmula (I).

Preferidos compuestos de fórmula (I) son aquellos, en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, ciano o halógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R⁵ y R⁶ son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialqui-

lo, alcoxycarbonilo, arilo y heteroarilo;

A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heterociclilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, arilalquenilo, alcoxycarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloalcoxycarbonilalquilarilo, alquiloalcoxycarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo, hidroxialquilarilo, hidroxí(carboxi)alquilarilo, hidroxí(alcoxycarbonil)alquilarilo, hidroxí(aminocarbonil)alquilarilo y piridinilo;

m es cero, 1, 2 o 3;

25 n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de m, n y p sea 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-

1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un carbono carbono simple o enlace doble y en caso que el enlace entre C^a y C^b sea un enlace doble carbono carbono

5 R³ y R⁴ están ausentes;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

Aún más preferidos son compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en donde R¹ es alquilo, halógeno, formilo o hidroxialquilo. También preferidos son compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxialquilo o trifluorometilo. Además, preferidos son compuestos de fórmula (I), en donde R¹ es hidrógeno, metilo, cloro, yodo, formilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en donde R¹ es metilo.

Preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde R² es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o halógeno.

20 Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde R² es hidrógeno, alquilo o halógeno. Además, preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde R² es hidrógeno, metilo o halógeno. Otros aspectos preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en donde R² es alquilo o halógeno. Particularmente preferidos son esos compuestos de fórmula (I), en donde R² es hidrógeno.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde R³ es alquilo, particularmente metilo. Particular-

mente preferidos son esos compuestos de fórmula (I), en donde R^3 es hidrógeno.

Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), en donde R^4 es hidrógeno o alquilo, particularmente metilo. Particularmente preferidos son esos compuestos de fórmula (I), en donde R^4 es hidrógeno.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxialquilo y arilo. Otro aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de fórmula (I), en donde R^5 y R^6 son independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroximetilo y fenilo. Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es hidroxialquilo o arilo. También preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es hidroximetilo o fenilo.

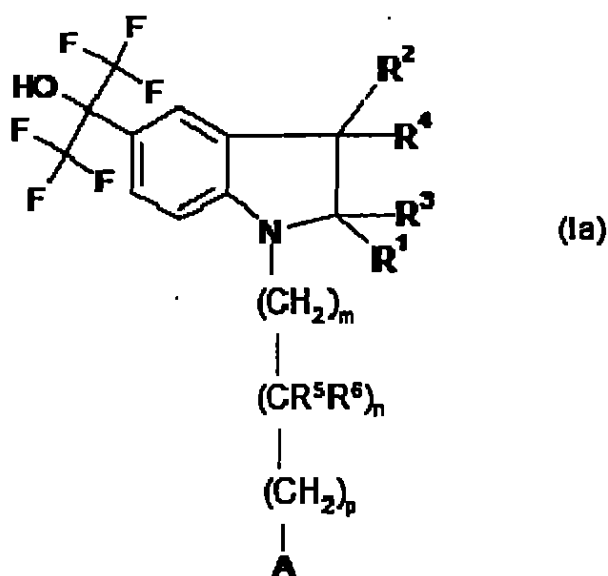
Preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde m es cero, 1 o 2. Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde m es 1 o 2. Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde m es cero o 1. Otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos, en donde m es 1, n es cero y p es cero.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde n es 1. Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde n es cero.

Preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde p es cero, 1 o 2. Aún más preferidos son aquellos compues-

tos de fórmula (I), en donde p es cero o 1. Particularmente preferidos son esos compuestos de fórmula (I), en donde p es 1.

Además, son preferidos los compuestos de fórmula (I), en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono-carbono. Esos compuestos son de fórmula



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, m, n y p se definen como antes.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (Ia), en donde

R¹ es hidrógeno, alquilo, formilo o hidroxialquilo y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, m, n y p se definen como antes.

Aún más particularmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula (Ia), en donde

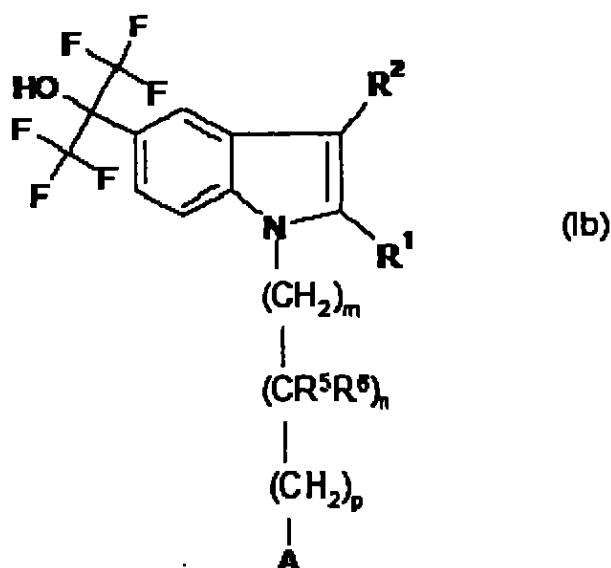
R¹ es hidrógeno, alquilo, formilo o hidroxialquilo;

R² es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o ciano;

y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m, n y p se definen como antes.

Aún más preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace doble carbono-carbono y R^3 y R^4 están ausentes.

5 Esos compuestos son de fórmula



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m, n y p se definen como antes.

10 Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), en donde A es fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo o isooxazolilo, en donde fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofe-
 15 nilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo y isooxazolilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, al-

coxi, arilalquilo, alcoxycarbonilamino, aminocarboniloxi,
carboxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, aminoal-
quilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcox-
carbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo,
5 morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo,
aminocarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, piridinilalqui-
laminocarbonil, alquiloxyarbonilalquiloarilo, alquiloxy-
carbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiari-
lo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo,
10 aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiari-
lo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarboni-
lo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo,
arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboni-
loxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonila-
15 rilo y piperidinilcarboniloxiarilo.

Particularmente preferidos son aquellos compuestos de
fórmula (I), en donde A es fenilo, oxazol-2-ilo o oxazol-4-
ilo, en donde fenilo, oxazol-2-ilo y oxazol-4-ilo son op-
cionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes inde-
pendientemente seleccionados de alquilo, tolilo, etil-
20 fenilo, trifluorometil-fenilo, fluoro-fenilo, cloro-fenilo,
carboximetoxi-fenilo, aminocarbonilmetoxi-fenilo, carboxi-
fenilo, hidroxil-fenilo, hidroximetil-fenilo y aminocarbo-
nil-fenilo. Aún más particularmente preferidos son esos
25 compuestos de fórmula (I), en donde A es fenilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula (I) como se de-
finieron anteriormente son aquellos, en donde A es oxazoli-
lo que se sustituye con un primer sustituyente que es al-

101

quilo y un segundo sustituyente que es fenilo o piridinilo, cuyo fenilo es sustituido con hidroxialquilo. Preferiblemente, A es 2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil, 2-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil o 5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetilo.

Ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en:

1. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
- 10 2. 2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
3. 2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
4. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 15 5. 2-(1-Bencil-3-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
6. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 20 7. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
8. 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;
- 25 9. 2-[1-(3-Dimetilaminometil-bencilo)-2-metil-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
10. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-

10

propan-2-ol;

11. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

5 12. 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

13. 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 14. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

15 15. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

16 16. 2-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

17. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

18. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

20 19. 2-(1-Bencil-2,3-dicloro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

20. 2-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 21. 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

22. 2-(1-Bencil-2,3-diyodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

23. 1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluoro-
metil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído;
24. 2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-1H-indol-5-il)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
- 5 25. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-
ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
26. 2-(1-Bencil-3-yodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-propan-2-ol;
27. N-Bencil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
10 hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;
28. 4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;
29. N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-fenetil-benzamida;
- 15 30. (Metil-{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoil}-amino)-
acetato de etilo;
31. Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico;
- 20 32. N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-N-metil-3-[2-metil-5-
(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-
ilmetil]-benzamida;
33. {3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-
25 metanona;
34. N,N-Dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;
35. N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-

104

trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida;

36. N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-piridin-2-ilmetil-
5 benzamida;

37. 2-[1-Bencil-2-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-il]-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

38. 1-[1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-il]-propan-1-ol;

10 39. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol;

40. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

15 41. 2-(1-Bencil-2-hidroximetil-1H-indol-5-il)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

42. N-Ciclohexil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

20 43. 2-[1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-metil-
2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-
ol;

44. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-
25 propan-2-ol;

45. 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo;

43

46. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*o*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

47. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

48. 2-(1-Bencil-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

49. 2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

50. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(3-hidroximetil-bencil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

51. 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

52. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

53. 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

54. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

55. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

56. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-

trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

57. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

58. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

59. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

60. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

61. [2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-fenil-acetato de metilo;

62. 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

63. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

64. 2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

65. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

66. 2-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-propan-2-ol;

67. 2-(1-Benzhidril-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

68. Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico;

69. 4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

70. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

71. 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

72. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

73. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

74. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

75. 2-{1-[2-(2,5-Difenilo-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

76. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

77. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-

metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol;

78. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
5 indol-5-il}-propan-2-ol;

79. 2-{1-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-
ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-propan-2-ol;

80. 2-(1-Bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-
10 hexafluoro-propan-2-ol;

81. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-
trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il}-propan-2-ol;

82. 2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-
15 pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

83. (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-
ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo;

84. Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
20 hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]
-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

85. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(2-metil-5-
fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-
25 2-ol;

86. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-
trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il}-propan-2-ol;

87. N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

88. 2-{1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

89. 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

10 90. 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

91. Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

92. Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

20 93. 3-{4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

94. 2-{1-[2-(2,5-Difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 95. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

96. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

///

97. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{3-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

5 98. 2-{1-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

99. 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

10 100. Dimetil-carbamato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

15 101. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

102. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

20 103. 2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

104. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

25 105. (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo;

106. Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-

xxx

trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]
-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

107. 2-{3-Cloro-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-
oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-
5 hexafluoro-propan-2-ol;

108. Pirrolidin-1-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-
metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-
indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenil-éster;

109. Morfolin-4-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-
10 metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-
indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

110. Ácido 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-
trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-
ilmetil]-oxazol-5-carboxílico;

15 111. 2-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-hidroximetil-
oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-propan-2-ol;

112. N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-
(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-
20 ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

113. 2-{1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-
4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;

114. 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
25 hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-
il}-fenol;

115. Morfolin-4-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-
metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilo-etil)-

113

indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

116. Dimetil-carbamato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

5 117. Pirrolidin-1-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

118. (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo;

119. 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

120. 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

121. Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

20 122. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

123. Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

124. N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

125. Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;
126. N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;
127. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 10 128. 2-[2,3-Dimetil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
129. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
130. 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo;
- 15
131. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
132. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluorofenoxi)-bencil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;
- 20
133. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
- 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
- 25
134. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol; y

135. {3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-il-metanona.

Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de
5 fórmula (I) son aquellos seleccionados del grupo consistente en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-
10 hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1*H*-indol-5-il}-
propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil
15 -oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-

dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

5 Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

10 Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

15 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

20 N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

25 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-

il)-benzoico;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

5 Ácido 4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico;

 N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzamida;

10 Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acético;

 N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-ilo-benzamida; y

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol.

20 Otros compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula (I) como se define anteriormente son aquellos seleccionados a partir del grupo que consiste en:

Trans 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-

25 propan-2-ol,

2-[1-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-

123

oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,
4-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-
il)-fenol,

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-
oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol,

10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-
5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-

15 ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-[2-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-
5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-
ol,

(2R) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
20 trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il]-propan-2-ol,

(2S) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il]-propan-2-ol, y 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro -2-[2-

25 metil-1-(5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-
dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol. y sales farmacéutica-
mente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de
éstos.

Otros compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula (I) como se define anteriormente son aquellos seleccionados a partir del grupo consistente en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-(2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-(2-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, y

10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, y

sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

15 Procesos para la elaboración de compuestos de fórmula (I) son un objetivo de la invención.

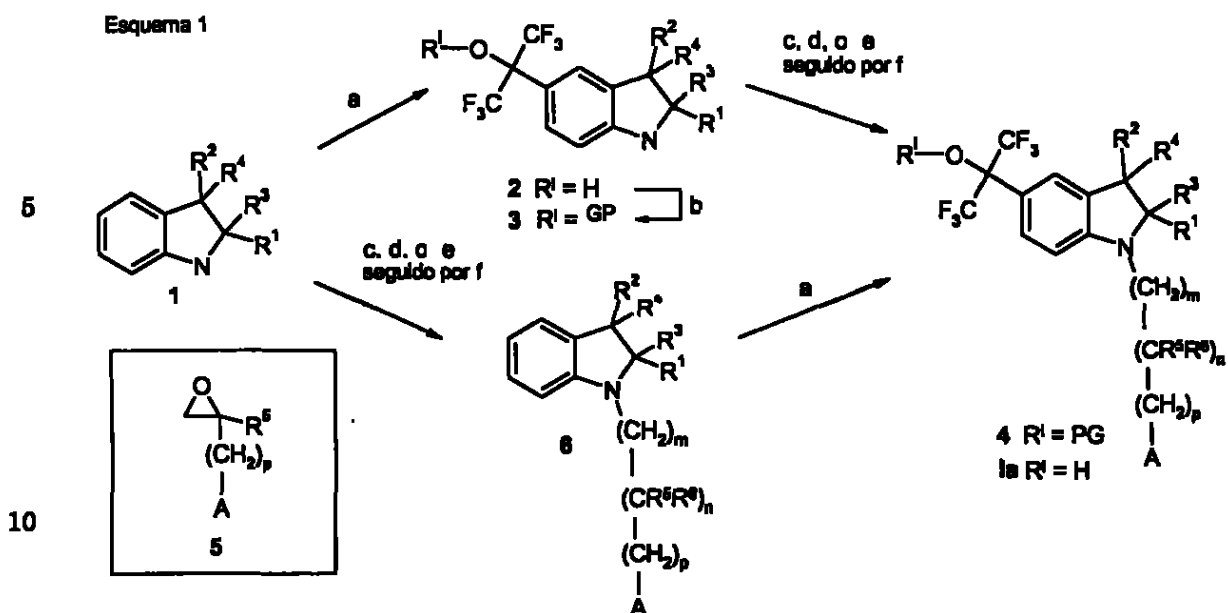
La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Síntesis de la invención se muestran en los esquemas siguientes. Las habilidades que se requieren para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en el campo. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado
20 dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Un método para preparar compuestos de fórmula (Ia), en que R^1 a R^6 , m, n, p y A son como anteriormente, se ilustra en el esquema 1.

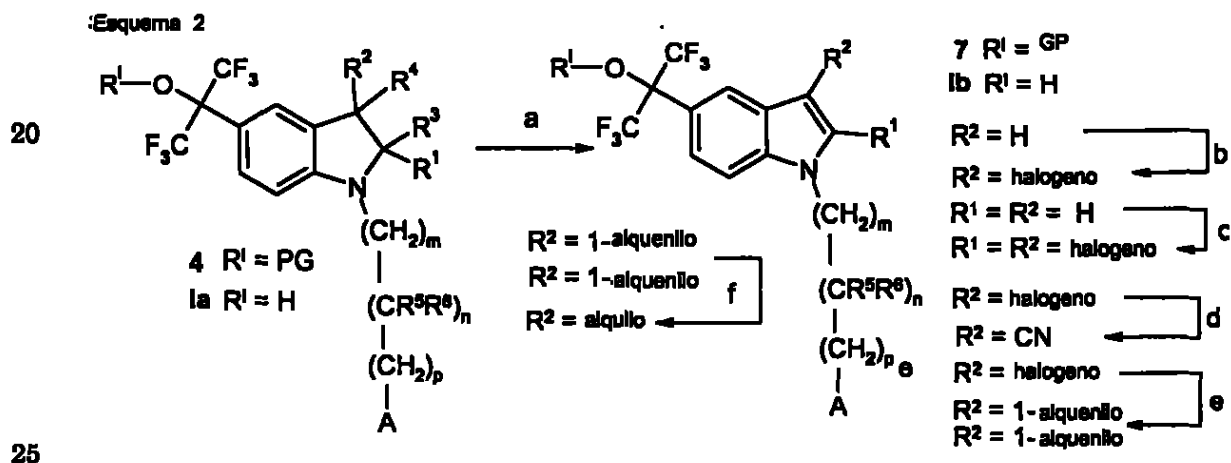
22

Una indolina 1 se convierte en el hexafluoroisopropanol 2 por tratamiento con hexafluoroacetona sesquihidratada (paso a). En un paso opcional b, 2 es O-protegida (GP = grupo protector) p.ej. por tratamiento con un agente sililante tal como TESCl en presencia de una base adecuada tal como DBU. Ambos 2 y 3 pueden ser N-alquilados a (Ia) y 4, respectivamente, por tratamiento con un compuesto "LG-(CH₂)_m(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A" (en donde LG es un grupo saliente tal como p.ej. Cl, Br, I, MsO, TsO o TfO) en un disolvente tal como p.ej. DMF a 50-180°C (paso c). Alternativamente esta N-alquilación se puede llevar a cabo por reacción con un oxirano 5 (paso d) opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis tal como p.ej. perclorato de litio o ZnCl₂ (en analogía a p.ej.: Chini et al., J. Org. Chem., 1991, 56(20) 5939-5942; Duran Pachon et al., Tet. Lett., 2003, 44(32) 6025-6027), para dar derivados en los que m = 0, n = 1, y R⁶ = CH₂OH. Ambos 2 y 3 pueden también ser N-alquilados por tratamiento con ClOC(CH₂)_{m-1}(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A en presencia de una base o con HOOC(CH₂)_{m-1}(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A en presencia de p.ej. EDCI y HOBT u otros reactivos típicos utilizados para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas (paso e). El intermediario amida resultante se reduce en el paso f (p.ej. con BH₃) a 4/Ia. Alternativamente, la porción (CH₂)_m(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A- se puede introducir antes de la introducción del grupo hexafluoroisopropanolilo dando lugar a 6, el cual bajo tratamiento con hexafluoroacetona sesquihidratada se convierte en (Ia). Indolinas 4 pueden ser desprotegidas a indolinas (Ia) (p.ej. desililación en

presencia de TBAF).



Como se muestra en el esquema 2 (paso a), indolinas 4 y (Ia), obtenidas de acuerdo con el esquema 1, en que ambos R³ y R⁴ son H, pueden ser oxidados al indol 7 y (Ib), respectivamente (p.ej. por tratamiento con MnO₂ o DDQ).



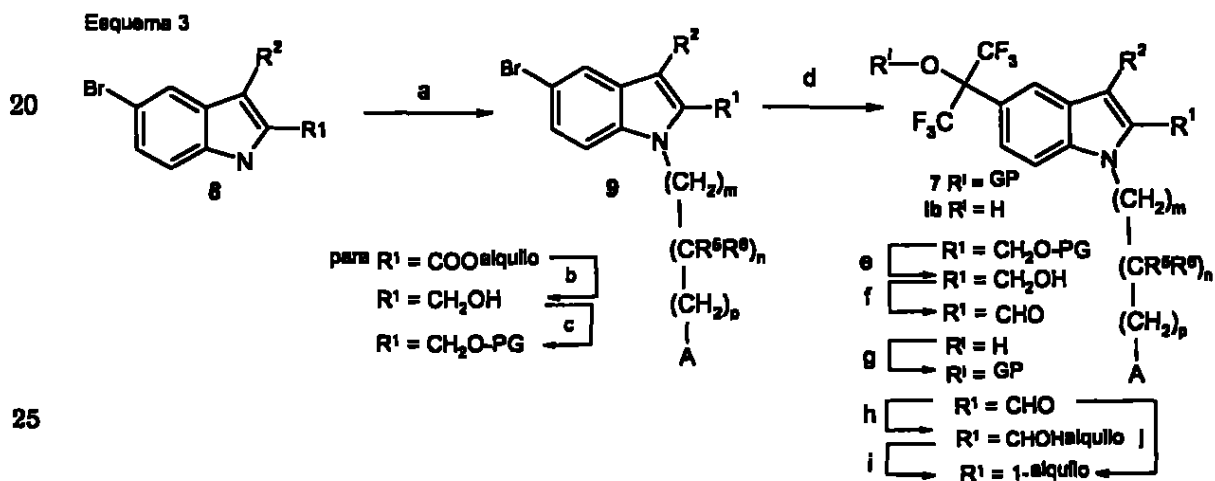
Para los indoles 7 o (Ib), en los que cualquiera R^1 o R^2 = H, este sustituyente se puede convertir en Cl, Br, I, o F, p.ej. por tratamiento con 1-1,5 equivalentes de un agente halogenante tal como p.ej. NCS, NBS, NIS, o N-fluoropiridinium-trifluorometanosulfonato, respectivamente (paso b). Indoles (Ib) o 7 con ambos R^1 y R^2 = H, se puede deshalogenar usando 2-3 equivalentes del agente de halogenación (paso c). Indoles 7 y Ib con R^2 = Cl, Br o I se pueden convertir a indoles 7 y Ib con R^2 = CN (paso d) p.ej. por acoplamiento mediado por Pd(II) con CuCN (p.ej. por analogía con el Sundermeyer et al., Chemistry an European Journal, 2003, 9 (8), 1828 - 1836, o a indoles 7 y Ib en que R^2 es alqueno o alquino (paso e) p.ej. por acoplamientos tipo Heck / Stille o Sonogashira, respectivamente (p.ej. por analogía con el Brown et al., Tet. Lett., 2001, 2 (6), 983-985; Kanekiyo et al., Heterocycles, 2000, 53 (9), 1877-1880). Derivados con R^2 = alqueno o alquino pueden ser hidrogenados en presencia de p.ej. Pd/C a los derivados con R^2 = alquilo (paso f). Para R^2 = H, este sustituyente se puede convertir a un sustituyente metilo; normalmente esto se hace por tratamiento con 1 - 1,5 equivalentes de DMF y POCl₃ seguido de hidrógenolisis en presencia de Pd/C del aldehído resultante o del alcohol obtenido por reducción (p.ej. con LiAlH₄).

Indoles 7 con R^1 = Cl, Br o I se pueden convertir a derivados con R^1 = hidroxialquilo (p.ej. por intercambio metal-halógeno con p.ej. un organolitio y subsecuente tratamiento con paraformaldehído, un aldehído CHOalquilo o una

dialquilocetona), a derivados con R^1 = formilo (p.ej. por intercambio metal-halógeno con p.ej. un organolitio y subse-
 5 cuente tratamiento con un agente formilante tal como p.ej. DMF), o a derivados con R^1 = alquilo por tratamiento con un
 agente alquilante tal como p.ej. yodometano después del in-
 tercambio metal-halógeno. Intermediarios con R^1 = COOH se
 pueden obtener tratando el indol con CO_2 después del inter-
 cambio metal-halógeno. Tales ácidos carboxílicos se pueden
 10 convertir en el indol con R^1 = CF_3 p.ej. por tratamiento con
 gas SF_4 .

Los indoles 7 pueden ser desprotegidos a indoles (Ib)
 (p.ej. desililación en presencia de TBAF).

Otro método para la preparación de indoles (Ib) en que
 R^1 , R^2 , m, n, y o y A son definidos como en la reivindica-
 15 ción I, pero particularmente adaptado a la preparación de
 indoles (Ib), en que R^1 es hidroxialquilo, formilo o alqui-
 lo, se representa en el esquema 3.



5-bromoindol **8** es N-alquilado por desprotonación con una base suficientemente fuerte (p.ej. NaH) y subsecuente tratamiento con un compuesto "LG-(CH₂)_m(CR⁵R⁶)_n-(CH₂)_p-A" (en donde LG es un grupo saliente tal como p.ej. Cl, Br, I, MsO, TsO o TfO) o un epóxido **5** (ver esquema 1) para dar **9** (paso a). Para R¹ = COOalquilo, se lleva a cabo una reducción (p.ej. con LiAlH₄) (paso b) y el alcohol resultante es O-protejido en paso c (p.ej. con TIPS-triflato en presencia de DIPEA). Intercambio metal halógeno con un alquillitio o un halogenuro de alquilo magnesio (p.ej. nBuLi, tercBuLi, EtMgBr) seguido por un tratamiento con hexafluoroacetona gas lleva a indolil-hexafluoroisopropanol (**Ib**) (paso d). Para (**Ib**) con R¹ = CH₂O-PG, la desprotección debe llevarse a cabo en el paso e de acuerdo con un procedimiento estandard (p.ej. desililación en presencia de TBAF) y el alcohol resultante puede ser oxidado (p.ej. con MnO₂) al formiloindol (paso f). En un paso opcional g el 2-formiloindol puede ser O-protejido (p.ej. por tratamiento con TESCl en presencia de DBU). El tratamiento de 2-formiloindol con un halogenuro de alquilo magnesio un alquil-litio lleva a derivados con R¹ = 1-hidroxialquilo (paso h). Desoxigenación p.ej. por hidrógenolisis en presencia de un catalizador tal como Pd/C, o por tratamiento con un agente reductor tal como p.ej. BH₃·Me₂S o Et₃Si-H opcionalmente en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como p.ej. TFA o BF₃·OEt₂ (p.ej. por analogía con el Pearlstein et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2003, 13, 1829-1835; Mewshaw et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2002, 12, 307-310; Sakagani et

al., Synlett. 1996, 163 - 164) da lugar a derivados con R^1 = alquilo (paso i). Alternativamente derivados con R^1 = alquilo se pueden obtener a partir de derivados con R^1 = 1-hidroxialquilo por eliminación (1,2) favorecida p.ej. por
 5 tratamiento con un agente sulfonante tal como p.ej. Tf_2O en presencia de una base tal como p.ej. DIPEA y subsecuente hidrogenación en presencia de p.ej. Pd/C, o a partir de derivados con R^1 = CHO por hidrogenación en presencia de p.ej. Pd/C o por reacción de tipo Wittig con un iluro de fosfonio
 10 alquiloHC=PPh₃ (p.ej. Maryanoff et al., Chem. Rev., 1989, 89, 863 - 927) y subsecuente hidrógenación en presencia de p.ej. Pd/C.

Indoles 7 y (Ib) para los cuales ni R^1 ni R^2 es un halógeno se pueden convertir en las correspondientes indolinas 4 y Ib con R^3 = R^4 = hidrógeno p.ej. por tratamiento
 15 con un agente reductor como p.ej. $NaBH_4$, $NaCNBH_3$ o Et_3SiH con mayor frecuencia en presencia de un ácido tal como p.ej. TFA.

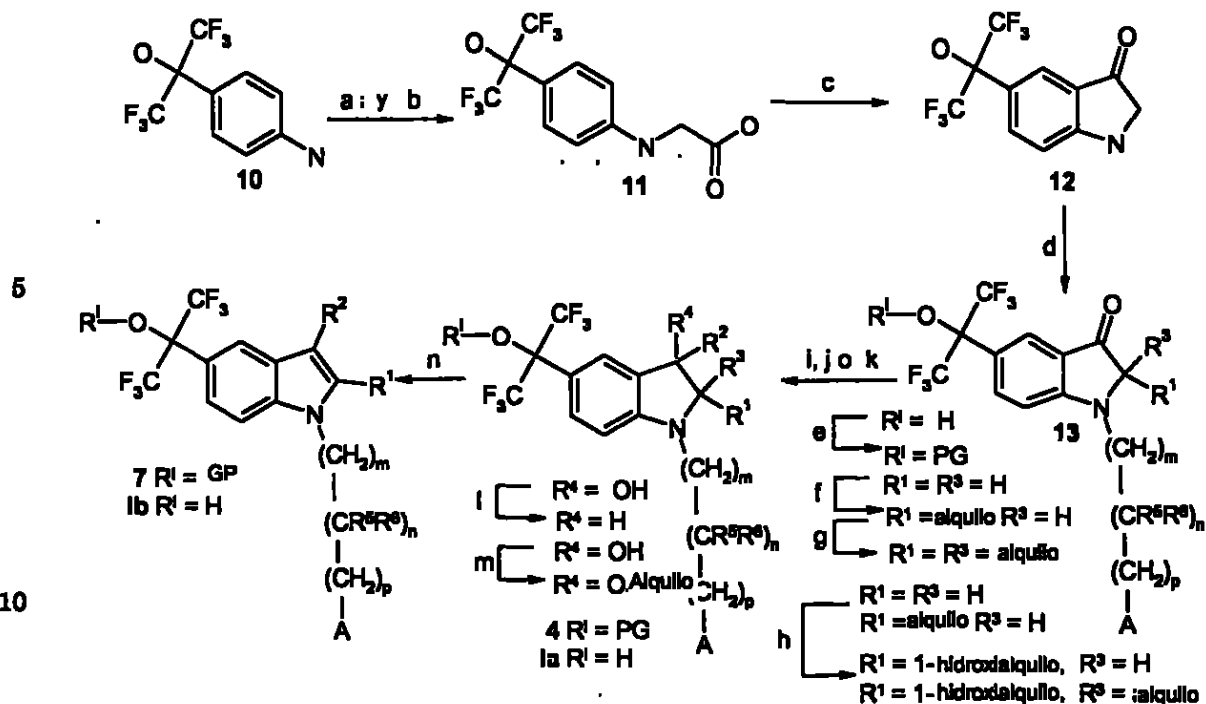
Como se menciona anteriormente, indoles 7 pueden ser
 20 desprotegidos a indoles (Ib) (p.ej. desililación en presencia de TBAF).

Otro método para preparar indolinas (Ia) en que R^1 - R^6 , m, n, p y A se definen como en la reivindicación I pero particularmente adaptado para preparar derivados en los que
 25 como mínimo uno de R^1 y R^3 es alquilo, R^2 es alquilo, alqueno, alquínulo o ciano y R^4 es hidroxilo o alcoxi, se representa en el esquema 4:

125

126

Esquema 4



Tratamiento de 4-(hexafluoro-2-hidroxiisopropil) anili-

15 na 10 con bromo-acetato de metilo seguido de hidrólisis me-

diada por NaOH de la porción éster lleva al α -aminoácido 11

(pasos a y b), que es ciclado en el paso c a la indolina-3-

ona 12 p.ej. en presencia de TFAA y trifenilofosfinóxido

(p.ej. por analogía con el Hendrickson et al., J. Org.

20 Chem., 1989, 54, 1144 - 1149). N-alkilación (paso d) para

dar 13 y O-protección (paso e) se lleva a cabo como se des-

cribe en el esquema 1. Desprotonación de 13 con una base

suficientemente fuerte (p.ej. LiHMDS) y tratamiento con un

agente alquilante tal como p.ej. un alquiloioduro lleva a

25 derivados con R³ = alquilo y R¹ = H (paso f). Tal derivado

puede ser de nuevo desprotonado y otra vez ser tratado con

un agente alquilante para dar derivados en los que ambos R¹

y R⁴ son alquilo (paso g). Si después de la desprotonación

126

se añade paraformaldehído, un aldehído CHOalquilo o una dialquilcetona en lugar del agente alquilante, esto lleva a derivados en los que R^1 es hidroxialquilo (paso h). El grupo hidroxí en el sustituyente R^1 puede ser opcionalmente protegido (p.ej. con TIPSOTf en presencia de DIPEA). El tratamiento de derivados 13 con un agente reductor tal como p.ej. $LiAlH_4$ lleva a compuestos en los que R^4 es hidroxí y R^3 es hidrógeno (paso i), mientras que el tratamiento de 13 con un R^2 -magnesiohalógeno uo un R^2 -litio, en donde $R^2 =$ alquilo, alqueno uo alquino, lleva a derivados en los que R^4 es hidroxí y R^2 es alquilo, alqueno uo alquino, respectivamente (paso j). Derivados en los que $R^2 =$ ciano y $R^4 =$ hidroxí se obtienen a partir de 13 por tratamiento con una sal de cianuro (p.ej. KCN) o trimetilsililcianuro en presencia de un ácido de Lewis tal como p.ej. $Ti(O^iPr)_4$, $Cu(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$ (p.ej. Saravan et al., Tet. Lett. 1998, 39 (22), 3823-3824) y subsecuente tratamiento con HCl acuoso (paso k). Desoxigenación de derivados con $R^4 =$ hidroxí a derivados con $R^4 =$ hidrógeno se puede llevar a cabo como se describe en el paso i del esquema 3. Alternativamente $R^4 =$ hidroxí se puede convertir en $R^4 =$ alcoxi (paso m) por desprotonación mediada por base (p.ej. con LiHMDS) seguido de tratamiento con agente alquilante tal como p.ej. un alquilo yoduro. Derivados en los que $R^4 =$ hidroxí y $R^3 =$ hidrógeno se pueden convertir en el indol por eliminación 1,2 provocada p.ej. por tratamiento con un agente sulfonante tal como p.ej. Tf_2O en presencia de una base adecuada tal como p.ej. DIPEA (paso n).

Para indolinas 4 con R^1 = formilo y R^3 = hidrógeno, R^3 se pueden convertir en alquilo por desprotonación con una base adecuada (p.ej. LiHMDS) y subsecuente tratamiento con un agente alquilante tal como p.ej. un alquilyoduro. El grupo formilo puede subsecuentemente ser convertido en hidroxialquilo como se describe en el esquema 3 para indoles 7. La desprotonación (p.ej. con LiHMDS) y subsecuente tratamiento con un agente alquilante se puede utilizar para convertir indolinas 4 con R^2 = ciano y R^4 =H en indolinas 4 con R^2 = ciano R^4 = alquilo.

Como se menciona anteriormente, indolinas 4 pueden ser desprotegidas a indolinas (Ia) (p.ej. desililación en presencia de TBAF).

Si 4, 7, (Ib) o (Ia) contiene un grupo funcional no compatible con una o varias de las transformaciones de R^1 - R^4 descritas anteriormente, este grupo funcional debe ser adecuadamente protegido antes de la(s) transformación(es) y desprotegido de nuevo en un estadio posterior de la síntesis. Tales protecciones y desprotecciones se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos estandard de la literatura (como se describe p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) y que son comúnmente conocidos por expertos en el campo (p.ej. O-sililación de un grupo hidroxí con TIP-SOTf en presencia de DIPEA y desililación en presencia de TBAF).

Las transformaciones de R^1 - R^4 descritas anteriormente en 4, 7, (Ib) o (Ia) pueden alternativamente ser llevadas a

cabo con un indol con un grupo N-protector adecuado (tal como p.ej. trimetilsililetilo o Boc) en lugar de la porción $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_pA-$. La porción $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_pA-$ se introduce de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 1 o el esquema 3 - preferiblemente en el derivado con $R^I = GP$ - una vez se ha quitado el grupo N-protector. La introducción y extracción de tales grupos N-protectores se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos estandar de la literatura (como se describe p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2nd Ed., 1991, Wiley N.Y.) y que son comúnmente conocidos por expertos en el campo (p.ej. N-Boc-protección con Boc_2O en presencia de DIPEA y extracción del grupo Boc-protector en presencia de TFA).

Un elevado número de compuestos "LG- $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_pA$ " con m, n, p, R^5 , R^6 , A, y LG definidos como anteriormente estan comercialmente disponibles. Si no es así pueden ser preparados a partir de materias primas relacionadas disponibles comercialmente tales como p.ej. un alcohol "HO- $(CH_2)_m(CR^5R^6)_n(CH_2)_pA$ ", o un ester "alquiloOOC- $(CH_2)_{m-1}(CR^5R^6)_n(CH_2)_pA$ " de acuerdo con procedimientos estandar de la literatura comúnmente conocidos por expertos del campo. Si no estan disponibles comercialmente, halógenuros de la estructura halógeno- $(CHR^5)-A$, en donde halógeno = Cl o Br, se preparan a partir de $(CH_2R^5)-A$ p.ej. por tratamiento con NCS o NBS, respectivamente (p.ej. Togo et al. Syn. Lett., 2003, 702 - 704). Oxiranos tales como 5 pueden ser preparados por tratamiento de etenos 1-

bisfuncionalizados $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ con un agente epoxidante comúnmente utilizado tal como mCPBA (p.ej. Durley et al., J. Med. Chem., 2002, 45, 18, 3891-3904; Tian et al., Og. Lett., 3, 12, 2001, 1929 - 1932). Muchos de los halógeno-
 5 $\text{no}-(\text{CH}_2)_m(\text{CR}^5\text{R}^6)_n-(\text{CH}_2)_p-\text{A}$ para los que $m = 1$, n , $p = 0$, y $\text{A} =$ heteroarilo pueden ser preparados de acuerdo con procedimientos de la literatura (p.ej. Binggeli et al. WO200292084 y WO97019311, Bouilliot et al. WO2004006922; Moita et al., JP9095482; Cynkowski et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun.,
 10 1995, 2335-2336; Kodama et al., US6472386; Faul et al., Heterocycles, 2001, 55 (4), 689 - 704.)

Después de la preparación de 4, (Ia), 7, o (Ib) de acuerdo con las descripciones sintéticas anteriores, grupos funcionales presentes en A pueden opcionalmente ser aún más
 15 derivatizados. Ejemplos de transformaciones típicas de tales grupos funcionales se resumen a continuación:

Benciloxi se transforma típicamente a hidroxilo, de hidroxilo a alcóxicarbonilalcóxi, de hidroxilo (si está ligado a arilo o heteroarilo) a ariloxi, de hidroxilo a arilalcóxi,
 20 alcóxicarbonilo a hidroximetilo, de hidroximetilo a formilo, de alcóxicarbonilo a carboxi, de carboxi a aminocarbonilo, de aminocarbonilo a aminometilo, de amino a alquilcarbonilamino, de amino a aminocarbonilamino, de amino a alcóxicarbonilamino, en donde los recién mencionados grupos
 25 funcionales pueden estar presentes solos o formando parte de grupos funcionales más grandes. Procedimientos para estas transformaciones se encuentran en gran número en la literatura y son comúnmente conocidos por los expertos en el

campo.

Formilo puede ser típicamente transformado a 1-hidroxialquilo, por adición de un alquilmagnesio halogenuro o un alquilolitio. Por adición mediada por Zn(0) de un α -bromoacetato (Reacción de Reformatsky), el grupo formilo puede ser derivado a un grupo 2-(alcoxicarbonil)-1-hidroxietilo. Si el 1-hidroxi(alcoxicarbonil)etilo está formado a partir de un grupo formilo directamente unido a un arilo o un heteroarilo, la transformación al grupo alcoxycarboniletilo se puede llevar a cabo por desoxigenación, p.ej. utilizando una de las condiciones mencionadas en el paso i del esquema 3. Alternativamente la transformación al grupo alcoxycarboniloetilo puede llevarse a cabo por eliminación 1,2 (p.ej. estimulada por tratamiento con Tf_2O en presencia de una base tal como DIPEA) y subsecuente hidrogenación del intermediario alqueno. Tal intermediario alqueno puede también ser preparado directamente empezando a partir del derivado formilo utilizando olefinaciones de tipo Wittig-, Wittig-Honer-, Wadsworth-Emmons-, o Peterson-. Procedimientos para tales olefinaciones se encuentran en gran cantidad en la literatura y son comúnmente conocidos por expertos en el campo.

Sustituyentes Cl-, Br- y I - ligados a arilo o heteroarilo se pueden convertir a alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico, ciano, amino y carbonilamino, p.ej. por reacciones de acoblamiento mediado por Pd(II); aún más los sustituyentes Cl-, Br y I- pueden ser transformados a hidroxialquilo p.ej. por intercambio metal-halógeno con

131

p.ej. un alquillitio o un halogenuro de alquilo magnesio y subsecuente tratamiento de reacción con un aldehído "CHOalquilo". Un grupo hidroxí directamente ligado a un arilo o heteroarilo se puede transformar a un sustituyente TfO (p.ej. por tratamiento con Tf_2O en presencia de una base tal como p.ej. DIPEA). El así obtenido triflato puede - por analogía con el sustituyente Cl-, Br, y I - ser utilizado p.ej. en reacciones de acoblamiento catalizadas con Pd(II) llevando al remplazamiento de el sustituyente TfO por alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, ciano, amino y carbonilamino (ejemplos se pueden p.ej. encontrar en: Olofsson et al. J. Org. Chem., 1998, 65 (15), 5076 - 5079; Buchwald et al., J. Org. Chem., 2000, 65 (4), 1158-1174; Takagi et al., Chem. Lett., 1989, 11, 1957-58).

Antes de las derivatizaciones de los grupos funcionales en A, los grupos funcionales sensibles en 4, 7, (Ib) o (Ia) pueden ser adecuadamente protegidos (p.ej. sililación de un grupo hidroxí) y desprotegidos de nuevo cuando se desee. Similarmente cualquiera de los derivados 4 y 7 como se describe anteriormente pueden - cuando se desee - ser desprotegidos a (Ia) y (Ib), respectivamente. Como se menciona antes, las protecciones y desprotecciones se llevan a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar (como se describe p.ej. en "Protective Groups in Organic Chemistry" por T.W. Greene y P.G.M. Wutts, 2ª Ed., 1991, Wiley N.Y.) comúnmente conocidos por expertos en el campo.

Indolinas 1 e indoles 8, si no están comercialmente disponibles, se pueden preparar a partir de indolinas dis-

ponibles comercialmente (tal como p.ej. ácido indolin-2-carboxílico) indolin-2-onas, indolin-3-onas, indoles, anilinas, fenilhidrazinas, cetonas u otras materias primas relacionadas disponibles comercialmente de acuerdo con procedimientos de la literatura (como se describe p.ej. en: „Advances in Heterocyclic Chemistry, Monograph Series por A. Katritzky (Editor); Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, a review of Literature 1982-1995, Monograph Series por A. Katritzky (Editor); Indoles (best synthetic methods) por A. Katritzky (Editor), Academic Press, London 1996).

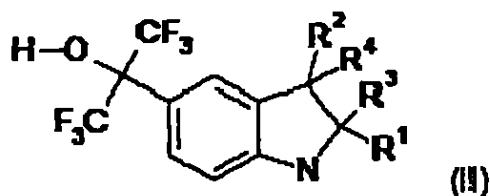
La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable se puede llevar a cabo por tratamiento de tal compuesto con un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico etc., o con un ácido orgánico, tal como; por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Las correspondientes sales carboxiladas pueden también ser preparadas a partir de compuestos de fórmula (I) por tratamiento con bases fisiológicamente compatibles.

La conversión de compuestos de fórmula (I) en ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables se puede llevar a cabo p.ej. por tratamiento de grupos amino o hidroxilo adecuados presentes en las moléculas con un ácido carboxílico tal como ácido acético, con un reactivo de condensación tal como benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP) o N,N-dicilohexilcarbodiimida (DCCI) para

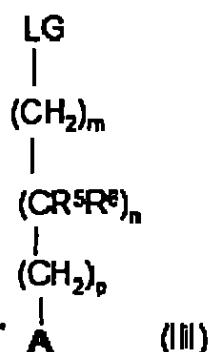
producir el éster carboxílico o amida carboxílica.

Aún más preferido es un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) como anteriormente comprendiendo una de las siguientes reacciones

- 5 a) reacción de un compuesto de acuerdo a fórmula (II)

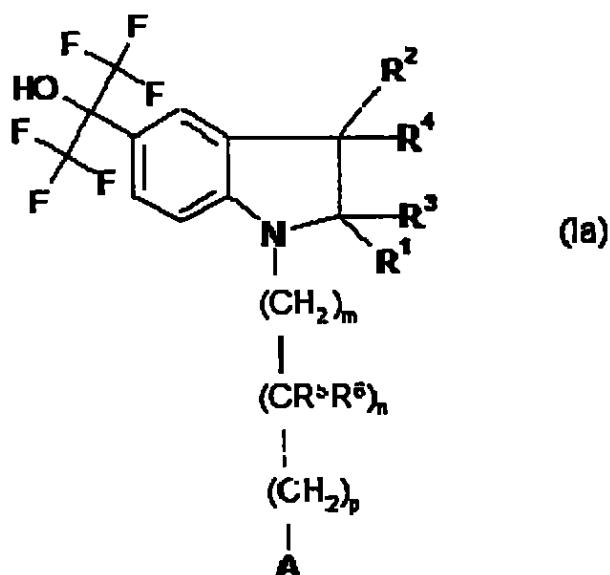


en presencia de un compuesto de acuerdo a fórmula (III)



- 10 en donde R¹ a R⁶, A, m, n y p son definidos como antes y GS es un grupo saliente tal como p.ej. Cl, Br, I, MsO, TsO, TfO y, en donde los grupos hidroxí son opcionalmente protegidos p.ej. por tratamiento con un agente sililante tal como p.ej. TESCl, particularmente en presencia de una base tal como p.ej. DBU (ver en particular Esquema 1);

b) oxidación de un compuesto de acuerdo a fórmula (Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , A, m, n y p se definen como antes, R^3 y R^4 son hidrógeno, y, en donde los grupos hidroxí
5 son opcionalmente protegidos p.ej. con tratamiento con un agente sililante tal como p.ej. TESCl, particularmente en presencia de una base tal como p.ej. DBU.

Un objetivo de la invención es un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente elaborado de acuerdo con
10 el proceso anterior.

Intermediarios preferidos son:

5-bromo-1-(bencil)-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol;

2-(1-bencil-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol; y
15

2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol.

Un objetivo de la presente invención son compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente para utilizar como sustancias terapéuticamente activas.

5 Aún otro objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

10 Asimismo un objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) como anteriormente para la preparación de medicamentos para la profilaxis y terapia de enfermedades que están moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta.

15 Aún otro objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta, particularmente niveles de lípidos incrementados, niveles de colesterol incrementados, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis hepática, degeneración macular o enfermedad de Alzheimer.

25 Otro objetivo de la presente invención es un método para el tratamiento y profilaxis de enfermedades que son moduladas por agonistas LXR alfa y/o LXR beta cuyo método comprende la administración de un cantidad efectiva de com-

puesto de fórmula (I) como se describe anteriormente de forma particular, en donde la enfermedad es niveles de lípidos incrementados, niveles de colesterol incrementados, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis hepática, degeneración macular o enfermedad de Alzheimer.

10 Aún otro objetivo de la presente invención es el uso y/o el método como se describe anteriormente en donde la enfermedad es niveles de lípidos incrementados, niveles de colesterol incrementados, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis hepática, degeneración macular o enfermedad de Alzheimer.

20 Un objetivo preferido de la presente invención es el uso y/o el método como se define anteriormente, en donde la enfermedad es niveles incrementados de lípidos, niveles incrementados de colesterol, enfermedades ateroscleróticas, dislipidemia, o diabetes, particularmente niveles incrementados de lípidos, niveles incrementados de colesterol, enfermedades ateroscleróticas, o dislipidemia, especialmente enfermedades ateroscleróticas o dislipidemia.

Los siguientes análisis se llevaron a cabo para deter-

X16

minar la actividad de los compuestos de la presente invención.

Información General

Información de base acerca de los ensayos realizados se
5 puede encontrar en: Nichols JS et al. "Development of a
scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-
activated receptor gamma ligand binding domain", Anal Bio-
chem. 1998, 257: 112-119.

Vectores de expresión en mamíferos se construyeron para
10 expresar los LXR alfa y LXR beta humanos de longitud com-
pleta. Vectores de expresión bacterianos se contruyeron pa-
ra producir glutatión-s-transferasa (GST) fusionada a los
dominios de unión de ligando (LBD) de LXR alfa humano (aa
164 a 447) y LXR beta humano (aa 155 a 460). Para conseguir
15 esto, las porciones de las secuencias codificantes de LBD
se amplificaron a partir de clones de longitud completa por
PCR y luego subclonados en vectores plasmídicos. Los clones
finales se verificaron por análisis de secuencia de DNA
(Willy et al., Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song et al.,
20 Proc Natl Acad Sci USA.1994, 91:10809-13).

La inducción, expresión, y purificación de las proteí-
nas de fusión GST-LBD se realizaron en cepas de células E.
coli BL21(pLysS) por métodos estándar (Ref: Current Proto-
cols in Molecular Biology, Wiley Press, editados por Ausu-
25 bel et al).

Ensayo de Unión a Radioligando

La unión a los receptores LXR alfa y LXR beta se ensayó
en un tampón que consiste en 50 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM

NaCl, 5 mM MgCl₂. Para cada uno de los 96 pocillos de reacción, 500 ng de GST-LXR α -LBD o 700 ng de GST-LXR β -LBD proteínas de fusión se unieron a 80 μ g o 40 μ g cuentas SPA (Pharmacia Amersham) respectivamente, en un volumen final de 50 μ l por agitación. La mezcla resultante se incubó durante 1 h a TA y centrifugó durante 2 min a 1300 X g. El sobrenadante que contiene la proteína no ligada se eliminó, y el pellet semi-seco que contiene las cuentas recubiertas de receptor se resuspendió en 50 μ l de tampón. Se añadió radioligando (p.ej. 100,000 dpm de (N-(2,2,2-trifluoroetil)-N-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiloetil)-fenil]-benzenosulfonamida)), y la reacción se incubó a TA durante 1 h en presencia de los compuestos de análisis, y luego se realizó conteo por proximidad de centelleo. Todos los ensayos de unión se realizaron en placas de 96 pocillos y la cantidad de ligando unido se midió en una Packard TopCount utilizando OptiPlates (Packard). Curvas dosis respuesta se medieron dentro de un rango de concentración de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁶ M.

20 Ensayos de Gen Marcador Transcripcional de Luciferasa

Células de riñón de cría de hámster (BHK21 ATCC CCL10) se cultivaron en medio DMEM conteniendo 10% FBS a 37°C en una atmósfera 95%O₂:5%CO₂. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos en una densidad de 10⁵ células/pocillo y luego se hizo transfección discontinua con cualquiera de los plásmidos de expresión de longitud completa LXR α o LXR β más un plásmido marcador que expresa luciferasa bajo el control de elementos de respuesta a LXR. La transfección se

consiguió con el reactivo Fugene 6 (Roche Molecular Biochemicals) de acuerdo con el protocolo sugerido. Seis horas después de la transfección, las células se recogieron por tripsinización y se sembraron en placas de 96 pocillos en una densidad de 10^4 células/pocillo. Después de 24 horas para permitir la adhesión de las células, se retiró el medio y se repuso con 100 μ l de medio libre rojo de fenol conteniendo las sustancias a ensayo o los ligandos control (concentración final DMSO: 0,1%). Después de incubar las células durante 24 horas con sustancias, se descartaron 50 μ l de sobrenadante y luego se añadieron 50 μ l de reactivo Luciferase Constant-Light (Roche Molecular Biochemicals) para lisar las células y iniciar la reacción luciferasa. Se detectó luminiscencia, como una medida de actividad luciferasa, en una Packard TopCount. La activación transcripcional en presencia de una sustancia de ensayo se expresó como un cambio de nivel (fold-change) en la luminiscencia comparado con la de células incubadas en ausencia de la sustancia. Valores EC_{50} se calcularon utilizando el programa XLfit (ID Business Solutions Ltd. UK).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tienen una actividad en como mínimo uno de los ensayos anteriores (EC_{50} o IC_{50}) de 0,1 nM a 100 μ M, preferiblemente 0,1 nM a 1 μ M. (μ M significa micromolar).

Por ejemplo, los compuestos siguientes mostraron los siguientes valores IC_{50} en el ensayo de unión:

143

Ejemplo	Unión LXRalfa	Unión LXRbeta
	IC50 [$\mu\text{mol/l}$]	IC50 [$\mu\text{mol/l}$]
50	0,02	0,006
80	0,03	0,05

Estos resultados se han obtenido utilizando el ensayo precedente.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar como medicamentos (p.ej. en la forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, tal como oralmente (p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras o 10 blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (p.ej. en forma de aerosoles nasales) o rectalmente (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar parenteralmente, tal como intramuscular o intravenosa (p.ej. en la forma 15 de soluciones inyectables). Además, la administración se puede efectuar tópicamente (p.ej. en la forma de ungüentos, cremas o aceites).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres 20 farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos

para la elaboración de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Se puede utilizar lactosa, almidón de maíz o derivados de éste, talco, ácido esteárico o sus sales etc., por ejemplo, como tales
5 adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas duras de gelatina.

Adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semi-sólidas y polioles líquidos, etc.

10 Adyuvantes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

Adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites
15 vegetales, etc.

Adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.

Adyuvantes adecuados para preparaciones tópicas son
20 glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener
25 conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascay

✂

rantes o antioxidantes. Ellas pueden también contener aún otras sustancias con valor terapéutico.

De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar para la profilaxis y tratamiento de niveles incrementados de lípidos, niveles incrementados de colesterol, bajo colesterol-HDL, alto colesterol-LDL, enfermedades ateroscleróticas, diabetes, diabetes mellitus no-insulino dependiente, síndrome metabólico, dislipidemia, sepsis, enfermedades inflamatorias, enfermedades dérmicas, colitis, pancreatitis, colestasis del hígado, fibrosis hepática, degeneración macular o enfermedad de Alzheimer. La dosis puede variar entre límites amplios y deberá, por supuesto, ser adaptada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. alrededor de 300 mg por persona), dividida entre preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades, podría ser apropiado. Deberá, no obstante, estar claro que el límite superior dado anteriormente se puede exceder cuando sea indicado.

La invención se ilustra aquí más adelante con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

Ejemplos

Abreviaciones:

CH₂Cl₂ = diclorometano, BuLi = *n*-butillitio, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona, DIPEA = *N*-etil diisopropilamina, 5 DMF = dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EtOAc = etilacetato, EtOH = etanol, Et₂O = dietileter, Et₃N = trietilamina, eq = equivalente, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, K₂CO₃ = carbonato de potasio, LiAlH₄ = hidruro de aluminio litio, LiOH 10 = hidróxido de litio, MeOH = metanol, NaH = hidruro sódico, NH₄Cl = cloruro amónico, NaOH = hidróxido sódico, NaOMe = metóxido sódico, NCS = *N*-clorosuccinimida, NES = *N*-yodosuccinimida, TA = temperatura ambiente, TBAF = fluoruro de tetrabutil amonio, TESCl = clorotrietilsilano, THF = tetrahidrofurano, TIPSOTf = triisopropilsililtrifluorometanosulfonato. 15

Consideraciones generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo argón.

20

Ejemplo 1

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol

A una solución de 32 mg (0,07 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 25 47) en 0,5mL de tolueno se añadieron 29 mg (0,33 mmol) de polvo MnO₂ y la mezcla se agitó a 70°C durante 10 horas. La filtración y evaporación del disolvente dieron 33 mg (cuan-

144

titativo) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido gris, MS: 483 (MH⁺).

Ejemplo 2

5 **2-(1-bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol**

A una solución de 100 mg (0,26 mmol) de 2-(1-bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 80) en 1 mL de acetonitrilo se añadieron 25 mg
10 (0,185 mmol) de NCS. Después de agitar a TA durante 2 horas, la mezcla se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Cromatografía en co-
15 lumna de gel de sílice con n-heptano/CH₂Cl₂ 1:3 produjo 70 mg (65%) de 2-(1-bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido blanco, MS: 420 ((M-H⁻), 1Cl).

Ejemplo 3

20 **2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol**

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo
25 49) se preparó 2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido marrón oscuro, MS: 497 (MH⁺).

Ejemplo 4

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(3-trifluometil-fenil)-
5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-
ol

5 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-
fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-
2-ol (ejemplo 56) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-
[2-(3-trifluometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-
10 metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro,
MS: 535 (M-H)⁻.

Ejemplo 5

2-(1-bencil-3-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

15 A una solución de 21 mg (0,054 mmol) de 2-(1-bencil-2-
metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol
(ejemplo 80) en 1 mL de dicloroetano se añadieron 16 mg
(0,065 mmol) de 1-fluoropiridinio triflato. Después de agi-
tar a TA durante 72 horas, la mezcla se vertió en una mez-
20 cla de solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. Las fases
se separaron y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases or-
gánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron.
Cromatografía en columna en gel de sílice con n-
heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 2,5 mg (11%) de 2-(1-bencil-
25 3-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol, sólido ceroso marrón claro. MS: 404 (M-H)⁻.

Ejemplo 6

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 52) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 485 (M-H)⁺.

10

Ejemplo 7

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 9, a partir de {3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona (ejemplo 33) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 487 (MH⁺).

20

Ejemplo 8

3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 51), se preparó 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo, sólido amarillo claro, MS: 446 (MH⁺).

25

Ejemplo 9

2-[1-(3-dimetilaminometil-bencil)-2-metil-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3, 3-hexafluoro-propan-2-ol

Una solución de 7 mg (0,0153 mmol) de N,N-dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida (ejemplo 34) en 0,2 mL de THF se trató con 0,006 mL (0,031 mmol) de dimetilsulfuro de boro. La mezcla se agitó a 70°C durante 10 horas, se trató con MeOH, y se concentró. Cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 4:1 a 1:1 proporcionaron 5 mg (72%) de 2-[1-(3-dimetilaminometil-bencil)-2-metil-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3, 3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 445 (MH⁺).

Ejemplo 10

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 54) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 11

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 58) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido naranja, MS: 507 (MH⁺).

Ejemplo 12

2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 53) se preparó 2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 503 (MH⁺, 1Cl).

15

Ejemplo 13

2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 62) se preparó 2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 503 (MH⁺, 1Cl).

25

Ejemplo 14

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-

indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 63) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 439 (MH⁺).

5

Ejemplo 15

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 59) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 535 (M-H)⁺.

15

Ejemplo 16

2-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

16.1

Una solución de 5 g (41,96 mmol) de indolina en DMF se trató con 5,8 g (41,96 mmol) de K₂CO₃ y luego a 0°C gota a gota, bajo agitación intensa, con 5,5 mL (46,2 mmol) de bencilbromuro. La mezcla se agitó a TA durante 10 horas y luego durante 2 horas a 60°C. La pulpa espesa resultante se distribuyó entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. El secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y evaporación del disolvente proporcionaron 6,1 g (69%) de N-bencilindolina MS: 210 (MH⁺).

25

4

16.2

6,1 g (29,15 mmol) de N-bencil indolina se trataron con 6,75 g (30,7 mmol) de hexafluoroacetona sesquihidratada y se agitó durante una semana a TA. Distribución entre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O , el secado de la fase orgánica proporcionó Na_2SO_4 , la evaporación del disolvente y cromatografía en columna de gel de sílice (n-heptano/ EtOAc 5:1) proporcionó 8,6 g (78%) de 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite rosa, MS: 376 (MH^+).

16.3

Una solución de 8,5 g (22,51 mmol) de 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol en 60 mL de tolueno se trató con 9,8 g (112 mmol) de MnO_2 en polvo. La mezcla se agitó durante 10 horas a TA y 8 horas a 60°C. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó 8,0 g (95%) de 2-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido amarillo, MS: 374 (MH^+).

Ejemplo 17

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

89 mg (ca. 0,17 mmol) del 2-metil-1-fenetil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol en bruto obtenidos (ejemplo 55) se disolvieron en 1 mL de tolueno y se trataron con 92 mg (1,1 mmol) de MnO_2 en polvo. La mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 1 mL de THF y se trató con 0,08 mL de una solu-

ción TBAF 1M en THF. Agitación durante 30 min, evaporación del disolvente y cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/EtOAc 3:1 proporcionaron 31 mg (ca. 33%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite marrón claro, MS: 400 (M-H)⁺.

Ejemplo 18

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 57) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido pardusco, MS: 469 (MH⁺).

Ejemplo 19

2-(1-bencil-2,3-dicloro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Una solución de 400 mg (1,07 mmol) de 2-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 16) en 2 mL CH₂Cl₂ se trató porción a porción con 286 mg (2,14 mmol) de NCS y se agitó a TA durante 10 horas. Evaporación del disolvente y cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/EtOAc 3:1 a 1:1 proporcionaron 100 mg (21%) de 2-(1-bencil-2,3-dicloro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite marrón claro, MS: 441 (M-H)⁺, 2Cl.

AP

Ejemplo 20

2-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 66) se preparó 2-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, espuma roja, MS: 525 (MH⁺).

10

Ejemplo 21

2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 71) se preparó 2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido amarillo, MS: 517 ((M-H⁻), 1Cl).

20

Ejemplo 22

2-(1-bencil-2,3-diiodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 26.2 a partir de 2-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 16) y NIS y agitación a 100°C en lugar de 65°C se preparó 2-(1-bencil-2,3-diiodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite marrón claro, MS: 624 (M-H⁻).

25

Ejemplo 23

1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído

A una solución de 1,03 g (2,56 mmol) de 2-(1-bencil-2-hidroximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 41) en 10 mL de tolueno se añadieron 2,22 g (25,6 mmol) de MnO₂ en polvo. La mezcla se agitó a 80°C toda la noche. Filtración con decalite, evaporación del disolvente y cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 3:1 proporcionaron 0,342 g (33%) de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído, MS: 400 (M-H)⁺.

Ejemplo 24

2-(1-bifenil-3-ilmetil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-(1-bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 64) se preparó 2-(1-bifenil-3-ilmetil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite amarillo viscoso, MS: 464 (MH⁺).

Ejemplo 25

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 60), se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-

indol-5-il)-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 438 (MH⁺).

Ejemplo 26

2-(1-bencil-3-yodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

5 26.1

Una solución de 6,72 g (18 mmol) 2-(1-bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 16) en DMF se trató con 4,03 mL (27,0 mmol) de DBU y a 0°C luego gota a gota con 4,12 mL (27 mmol) TESC1. La mezcla se agitó
10 durante 2 horas a TA y el disolvente se evaporó. La cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 6:1 proporcionó 7,7g (88%) de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-
xi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol, aceite amarillo claro, MS: 489 (MH⁺).

15 26.2

Una solución de 1 g (2,1 mmol) de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-
xi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol en 7 mL DMF se trató porción a porción a 0°C con 1,94
g (8,6 mmol) de NIS y se agitó durante 2 horas a 65°C. La
20 mezcla se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de NH₄Cl que contiene NaS₂O₃ y Et₂O. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para pro-
porcionar 1,1g (72%) de 1-bencil-3-yodo-5-(2,2,2-trifluoro-
25 1-trietilsilanilo-
xi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol, 50 mg del cual se disolvieron en 1 mL de MeOH y se trataron con 0,2 mL de 2M NaOMe en MeOH. Después de agitar durante 30 min a TA, la mezcla en bruto se distribuyó entre HCl acuoso

y Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 30 mg de 2-(1-bencil-3-yodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS 498 (M-H)⁺.

Ejemplo 27

N-bencil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y N-metil bencilamina se preparó N-bencil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida, sólido incoloro, MS: 535 (MH⁺).

Ejemplo 28

4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 69) se preparó 4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo, sólido amarillo claro, MS: 446 (MH⁺).

Ejemplo 29

N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-fenetil-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-

indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y N-metil-2-fenetilamina se preparó N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-fenetil-benzamida, sólido incoloro, MS: 549 (MH⁺).

Ejemplo 30

(metil-{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoil}-amino)-acetato de etilo

10 Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y clorhidrato de etilester sarcosina se preparó (metil-{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoil}-amino)-acetato de etilo, sólido incoloro, MS: 531 (MH⁺).

Ejemplo 31

Ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico

20 Por analogía con el ejemplo 68, a partir de 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 8) se preparó ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico, sólido rojo, MS: 430 (M-H)⁻.

25 .

158

Ejemplo 32

N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida

5 Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y [2-(1H-indol-3-il)-etil]-metil-amina se preparó N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida, sólido in-
10 coloro, MS: 588 (MH⁺).

Ejemplo 33

**{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-
15 metanona**

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y morfolina se preparó
20 {3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona, sólido incoloro, MS: 501 (MH⁺).

Ejemplo 34

N,N-dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida

25 Una solución de 60 mg (0,139 mmol) de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) en 1 mL de THF se trató con 31 mg (0,417 mmol) de clorhidrato de dietilamina, 0,09

~~34~~

mL (0,834 mmol) de N-metilmorfolina, 3,7 mg (0,028 mmol) de HOBT, y 37 mg (0,195 mmol) de EDCI. La mezcla se agitó durante 10 horas a TA y el disolvente se evaporó. Cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 4:1 a 5 1:1 proporcionó 39 mg (60%) de N,N-dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida, sólido incoloro, MS: 459 (MH⁺).

Ejemplo 35

N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y 2-(2-aminoetil)piridina se preparó N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida, sólido incoloro, MS: 550 (MH⁺).

Ejemplo 36

N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y metilpiridin-2-ilmetilamina se preparó N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida, sólido incoloro,

MS: 536 (MH⁺).

Ejemplo 37

2-[1-bencil-2-(1-hidroxietil)-1H-indol-5-il]-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

5 37.1

A una solución de 0,33 g (0,82 mmol) de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1H-indol-2-carbaldehído (ejemplo 23) en 3 mL de DMF a 0°C se añadieron 0,15 mL (0,99 mmol) de DBU, seguidos por 0,17 mL (0,99 mmol) de TESC1. La mezcla se agitó a TA toda la noche y luego se virió a una mezcla de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 0,389 g (92%)
15 de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído, MS: 516 (MH⁺).

37.2

A una solución de 0,11 g (0,21 mmol) de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído en 3 mL de THF se añadieron 0,14 mL (0,42 mmol) de bromuro de metil magnesio gota a gota a 0°C bajo un corriente de argón. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h y se virió a una mezcla de solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O. Las fases se separaron y la
25 acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se secaron para proporcionar 0,118 g (cuantitativo) de 1-[1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-il]-

etanol bruto, que se disolvió en 2 mL de THF y se trató con 0,43 mL (0,43 mmol) de una solución TBAF 1M en THF, agitada durante una hora y luego se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O . Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar 0,066 g (74%) de 2-[1-bencil-2-(1-hidroxi-etil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido amarillo, MS: 418 (M-H)⁻.

10

Ejemplo 38

1-[1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-il]-propan-1-ol

Por analogía con el ejemplo 37.2, a partir de 1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehído y bromuro de etil magnesio se preparó 1-[1-bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-il]-propan-1-ol, sólido ceroso naranja, MS: 432 (MH⁺).

20

Ejemplo 39

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 73) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 525 (M-H)⁻.

161

Ejemplo 40

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Una solución de 40 mg (0,094 mmol) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 70) en 1 mL de tolueno se trató con 45 mg (0,47 mmol) de MnO_2 . Después de agitar a 80°C durante 8 horas, se añadieron 0,5 mL de dioxano y 22 mg (0,094 mmol) de DDQ. La mezcla resultante se agitó a TA toda la noche y se virtió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O . Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/ EtOAc 2:1 proporcionó 15 mg (38%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite marrón, MS: 418 (MH^+).

Ejemplo 41

2-(1-bencil-2-hidroximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

41.1

A una solución de 5 g (19 mmol) de 5-bromoindol-2-carboxilato de etilo en 20 mL de DMF anhidrico se añadió porción a porción 1,06 g (24 mmol) de NaH (55% en aceite). La mezcla se agitó a TA durante 45 minutos, se trató porción a porción con 2,9 mL (24 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó durante tres horas. Después de la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O , las fases se sepa-

raron y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 6,7g (98%) de 5-bromo-1-bencilindol-2-carboxilato de etilo bruto, aceite naranja, MS: 358 (MH⁺).

5 41.2

A una solución de 6,7 g (19 mmol) de 5-bromo-1-(bencil)indol-2-carboxilato de etilo en 25 mL de THF anhidrico a 0°C se añadieron porción a porción 1,42 g (37 mmol) de LiAlH₄ y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después de la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl y Et₂O, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 5,8 g (ca 19 mmol) de [5-bromo-1-(bencil)-1H-indol-2-il]-metanol, que se disolvió en 30 mL de CH₂Cl₂ y se trató a 0°C con 4,75 mL (28 mmol) de DIPEA 7,5 mL (28 mmol) de TIPSOTf. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se añadió a NH₄Cl acuoso saturado y Et₂O. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 7,3 g (81%) de 5-bromo-1-(bencil)-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol, sólido blanco crema, MS: 473 (MH⁺).

41.3

A una solución de 0,98 g (2,1 mmol) de 1-bencil-5-bromo-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol en 10 mL de THF a -78°C bajo argón se añadieron porción a porción 1,42 mL (1,1 eq.) de una solución BuLi 1,6 M en THF. La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos. La solución se enfrió

otra vez a -78°C y se burbujeó hexafluoroacetona en la solución durante 1 minuto. La agitación se continuó durante 10 minutos antes de que se añadieran cubitos de hielo y la mezcla se virtió a una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O . Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/ CH_2Cl_2 2:1 proporcionó 707 mg (61%) de 2-(1-bencil-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, MS: 558 (M-H)⁻.

41.4

A una solución de 0,93g (1,66 mmol) de 2-(1-bencil-2-triisopropilsilaniloximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol en 10 mL de THF se añadieron 1,66 mL (1,66 mmol) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La mezcla se agitó a TA durante 1h y se virtió a una solución acuosa saturada de NH_4Cl y Et_2O . Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para proporcionar 1,0 g (cuantitativa) de 2-(1-bencil-2-hidroximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, semisólido amarillo claro, MS: 402 (M-H)⁻.

Ejemplo 42

N-ciclohexil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico (ejemplo 31) y N-metil ciclohexi-

lamina se preparó N-ciclohexil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida, sólido incoloro, MS: 527 (MH⁺).

Ejemplo 43

5 2-[1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 5-cloro-3-clorometil-benzo[b]tiofeno se preparó 2-[1-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite marrón claro, MS: 478 (M-H)⁺.

10

Ejemplo 44

15 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-5-metil-3-fenil-isoxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite marrón claro, MS: 469 (M-H)⁺.

20

Ejemplo 45

25 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo

168

45.1

4-bromometil-2-(2-cloro-fenil)-oxazol-5-carboxilato de metilo se preparó a partir de 2-clorobenzaldehido y glicina racémica en analogía a procedimientos por Cynkowski et al. (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1995, 2335-2336), Bouillot et al., (WO2004006922), y Morita et al. (JP09095482).

45.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol y 4-bromometil-2-(2-cloro-fenil)-oxazol-5-carboxilato de metilo se preparó 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo, aceite amarillo, MS: 547 ((M-H⁺), 1Cl).

Ejemplo 46

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

46.1

2-(2-metil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 2-metil-benzaldehido por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

46.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(2-metil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-

168

167

ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Ejemplo 47

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

5 47.1

4-clorometil-2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 3-metil-benzaldehído por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

47.2

10 Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-2-(3-metil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido
15 verde, MS: 485 (MH⁺).

Ejemplo 48

2-(1-bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

20 48.1

A una solución de 1 g (7,5 mmol) de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol en DMF anhídrico se añadieron 1,03 g (7,5 mmol) de K₂CO₃ y luego gota a gota 0,97 mL (8,0 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas
25 y luego se distribuyó en Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 1,7 g (cuantitativa) de 1-bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol bruto, aceite

48

azul claro, MS: 224 (MH⁺).

48.2

A 523 mg (2,34 mmol) de 1-bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol se añadieron 1,28 mL (12 mmol) de hexafluoroacetona sesquihidratada. La mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas y luego se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 311 mg (34%) de 2-(1-bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite verde claro, MS: 388 (M-H)⁻.

Ejemplo 49

2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

49.1

2-(3-etil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 3-etil-benzaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

49.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(3-etil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 2-(1-[2-(3-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, goma naranja, MS: 499 (MH⁺).

168

Ejemplo 50

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(3-hidroximetil-bencil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Una solución de 1,29 g (2,24 mmol) de 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 51) en 5 mL de THF se trató a 0°C con 87 mg (2,24 mmol) de LiAlH₄. La mezcla se agitó durante 1h a TA, tratada subsecuentemente con MeOH y H₂O. Distribución entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl, secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y evaporación, proporcionó 1,07g (90%) de {3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-fenil}-metanol, de los cuales 50 mg se disolvieron en 1 mL de THF y se trataron con 0,14 mL de una solución 1M TBAF en THF. Después de agitar a TA durante 2 horas, la solución distribuida entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron, proporcionando 49 mg (cuantitativo) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(3-hidroximetil-bencil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, goma amarilla, MS: 420 (MH⁺).

Ejemplo 51

3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo

51.1

A 2,5 mL (19,1mmol) de 2-metil-2,3-dihidro-1H-indol se añadieron 2,1 mL (19,1 mmol) de hexafluoroacetona sesquihidratada porción a porción a 0°C. Después de agitar a 80°C

X

durante 12 horas, la mezcla se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 1,41 g (25%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido blanco crema, MS: 300 (MH⁺).

51.2

A una solución de 5,9 g (19,7 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol en DMF se añadieron 2,94 mL (19,7 mmol) de DBU y después de 30 min 3,3 mL (19,7 mmol) de TESC1. Después de 10 horas, se añadieron 0,44 mL (3,0 mmol) de DBU y 1,65 mL (9,85 mmol) de TESC1 adicionales y se continuó agitando durante 2 horas. El disolvente y el exceso de TESC1 se evaporaron i.v. y el residuo se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 8,1 g (99%) de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxy-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol, líquido rojo, MS: 414 (MH⁺).

51.3

A una solución de 94 mg (0,23 mmol) de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxy-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol en 0,5 mL de DMF se añadieron 104 mg (0,45 mmol) de 3-clorometil-benzoato de metilo y la mezcla se agitó a 80°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta TA la mezcla se trató con 0,5 mL de una solución 1M de TBAF

en THF y se agitó durante 1 hora a 60°C. La evaporación del disolvente y la cromatografía en gel de sílice con EtOAc/n-heptano dieron 58 mg (99%) de 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-
5 indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo, aceite rojo claro, MS: 448 (MH⁺).

Ejemplo 52

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
10 propan-2-ol

52.1

2-(2-fluoro-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 1-fluoro-benzaldehído por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

15 52.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(2-fluoro-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-
20 hexafluoro-2-(1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 487 (M-H)⁺.

Ejemplo 53

2-(1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
25 propan-2-ol

53.1

4-clorometil-2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol se prepa-

ró a partir de 3-cloro-benzaldehído por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

53.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5 5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-2-
(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 2-{1-[2-(3-cloro-
fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido ama-
10 rillo claro, MS: 505 (MH⁺), 1Cl.

Ejemplo 54

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-
-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-
il}-propan-2-ol

15 54.1

2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol
se preparó a partir de 4-fluoro-3-metil-benzaldehído por
analogía con el el procedimiento por Binggeli et al.
(WO200292084).

20 54.2

Por analogía con el ejemplo 51.3 a partir de 2-metil-5-
(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(4-fluoro-3-
metil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó
25 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 501 (M-H)⁺.

Ejemplo 55

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Una solución de 101 mg (0,24 mmol) de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) en CH₂Cl₂ se trató con 0,05 mL (0,3 mmol) de DIPEA y luego con 0,03 mL (0,24 mmol) de bromuro de fenilacetilo a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y luego se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 120 mg de 1-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-fenilo-etanona. Este producto en bruto se disolvió en 2 mL de THF y trató con 0,9 mL de una solución 1M de BH₃ en THF. Después de agitar a TA la mezcla se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 135 mg de 2-metil-1-fenetil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanilo-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol, de los cuales 30 mg se disolvieron en 1 mL de THF y se trataron con 0,07 mL de TBAF 1M en THF. Agitación durante 30 min, evaporación, y cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc (4:1) proporcionaron 12 mg (51%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido ceroso incoloro, MS: 404 (MH⁺).

Ejemplo 56

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

5 **56.1**

2-(3-trifluorometil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 3-trifluorometil-benzaldehído por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

10 **56.2**

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(3-trifluorometil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó
15 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, aceite amarillo, MS: 537 (M-H)⁺.

Ejemplo 57

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

20 **57.1**

4-clorometil-5-metil-2-fenilo-oxazol se preparó a partir de benzaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

25 **57.2**

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-5-

metil-2-fenil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido amarillento, MS: 471 (MH⁺).

5

Ejemplo 58

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 6-clorometil-2-trifluorometil-quinolina se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite rojo claro, MS: 509 (MH⁺).

15

Ejemplo 59

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

59.1

20

2-(4-trifluorometil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 4-trifluorometil-benzaldehído por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

59.2

25

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(4-trifluorometil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se prepa-

ró 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, semi-sólido amarillo, MS: 537 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 60

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 1-clorometil-naftaleno se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 440 (MH⁺).

Ejemplo 61

15 [2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-fenil-acetato de metilo

Una solución de 0,14 g (0,34 mmol) 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) en 1,5 mL de metanol se trató con 0,028g (0,34 mmol) de acetato sódico y 0,53 mL (0,34 mmol) de acetato de α -bromofenil metilo. La mezcla se agitó a 100°C en un tubo de presión durante 10 horas y luego se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice con *n*-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 170 mg de [2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-fenil-acetato de metilo, aceite

viscoso incoloro, MS: 448 (MH⁺).

Ejemplo 62

2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
5 propan-2-ol

62.1

4-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol se prepa-
ró a partir de 4-cloro-benzaldehído por analogía con el
procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

10 **62.2**

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-2-
(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 2-{1-[2-(4-cloro-
15 fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido ama-
rillo claro, MS: 505 (MH⁺).

Ejemplo 63

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-
20 2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-clorometil-
quinolina se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-
25 quinolin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol,
semi-sólido amarillo, MS: 441 (MH⁺).

Ejemplo 64

2-(1-bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5 5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 3-clorometil-
bifenil se preparó 2-(1-bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-
dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,
aceite marrón, MS: 466 (MH⁺).

10

Ejemplo 65

**1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-(4-
trifluorometil-fenoxi)-bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol**

65.1

15

4-clorometil-(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno se pre-
paró por analogía con un procedimiento descrito para la
preparación de 4-clorometil-fenoxibenceno por Binggeli et
al. (WO97019311).

65.2

20

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-
(4-trifluorometil-fenoxi)-benceno se preparó 1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-
25 bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite ma-
rrón claro, MS: 550 (MH⁺).

Ejemplo 66

2-{1-[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-
2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol

5 66.1

2-(4-terc-butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se
preparó a partir de 4-terc-butil-1-benzaldehído por analo-
gía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

66.2

10 Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(4-terc-
butil-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 2-{1-
[2-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-
15 2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-
ol, sólido rojo, MS: 527 (MH⁺).

Ejemplo 67

2-(1-benzhidril-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

20 Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y difenilmetil-
bromuro se preparó 2-(1-benzhidril-2-metil-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite ama-
25 rillo, MS: 466 (MH⁺).

Ejemplo 68

Ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-
trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico

Una solución de 66 mg (0.118 mmol) de 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo (ejemplo 61) en 0,5 mL de THF se trató con 0,2 mL de una solución acuosa 1M de LiOH y se agitó durante 10 horas a TA. Los disolventes se evaporaron y el residuo se distribuyó entre EtOAc y una solución acuosa de NH₄Cl. El secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y evaporación del disolvente proporcionaron 51 mg (99%) de ácido 3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico, goma amarilla clara, MS: 432 (M-H)⁻.

Ejemplo 69

4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometilbenzoato de metilo se preparó 4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo, aceite rojo claro, MS: 448 (MH⁺).

Ejemplo 70

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

70.1

A una solución de 114 mg (0.275 mmol) de 2-metil-5-

(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) en 1 mL de acetoni-
lo se añadieron 0,063 mL (0,55 mmol) de feniloxirano racé-
mico y 58 mg (55 mmol) de perclorato de litio. Después de
5 agitar a 80°C durante 18 horas, la mezcla se distribuyó en-
tre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases
orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron.
Cromatografía en columna de gel de sílice con n-
heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 77 mg (52%) de 2-[2-metil-5-
10 (2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-2-fenil-etanol, MS: 534 (MH⁺).

70.2

A una solución de 19 mg (0,036 mmol) de 2-[2-metil-5-
(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-
15 -2,3-dihidro-indol-1-il]-2-fenil-etanol en 0,5 mL THF se
añadieron 0,043 mL (0,043 mmol) de una solución 1M TBAF en
THF. Después de agitar a TA durante 24 horas la mezcla se
distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de
NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄
20 y se evaporaron. Cromatografía en columna de gel de sílice
con n-heptano/EtOAc 2:1 proporcionó 9.3 mg (62%) of
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite visco-
so amarillo, MS: 420 (MH⁺).

25

Ejemplo 71

2-(1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol

181

71.1

4-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Yamane et al. (Tet.Lett., 45, 2004, 69-74 y WO2001019805).

5 71.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 4-clorometil-2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol se preparó 2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite amarillo, MS: 519 ((M-H⁻), 1Cl).

Ejemplo 72

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

72.1

4-clorometil-(4-fluoro-fenoxi)-benceno se preparó por analogía con un procedimiento descrito para la preparación de 4-clorometil-fenoxibenceno por Binggeli et al. (WO97019311).

72.2

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y clorometil-3-(4-fluoro-fenoxi)-benceno se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, aceite rojo claro, MS: 500 (MH⁺).

Ejemplo 73

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

5 73.1

2-(4-isopropoxi-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de 4-isopropoxi-benzaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

73.2

10 Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-(4-isopropoxi-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó
15 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 527 (M-H)⁺.

Ejemplo 74

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
20 indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilanoloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 3-clorometil-2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridina se preparó
25 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 549 (MH⁺).

Ejemplo 75

2-{1-[2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

75.1

5 Por analogía con el ejemplo 85.1, a partir de benzaldehído y 1-fenilo-1,2-propandiona 2-oxima en lugar de diacetilmonooxima se preparó 2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etanol. La transformación de 2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)etanol a 4-(2-bromo-etil)-2,5-difenil-oxazol se llevó a ca-
10 bo por O-mesilación seguida por tratamiento con NaBr, por analogía con el procedimiento por Faul et al. (Heterocycles, 2001, 55(4) 689-704).

75.2

Una solución de 100 mg (0,33 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-
15 ol (ejemplo 51.1) y 4-(2-bromo-etil)-2,5-difenil-oxazol en 0,5 mL de DMF se agitó a 80°C durante toda la noche. La distribución de la mezcla entre una solución saturada acuosa de NH₄Cl y Et₂O, secado de las fases orgánicas combinadas
20 con Na₂SO₄ y cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 4:1 proporcionó 39 mg (21%) de 2-{1-[2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, goma amarilla clara, MS: 547 (MH⁺).

25

Ejemplo 76

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

76.1

4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 4-isopropil-benzaldehido por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

5 76.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-clorometil-2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, aceite naranja, MS: 513 (MH⁺).

Ejemplo 77

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

77.1

4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 2-metoxi-benzaldehido por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

77.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-clorometil-2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, goma amarillo claro, MS: 501 (MH⁺).

Ejemplo 78

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

5 78.1

4-clorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 2-trifluorometil-benzaldehido por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

10 78.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-clorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 15 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, goma amarillo claro, MS: 539 (MH⁺).

Ejemplo 79

20 2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

79.1

4-clorometil-2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 4-benciloxi-benzaldehido por analogía 25 con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

79.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-

187

il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-clorometil-2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, 5 espuma marrón claro, MS: 577 (MH⁺).

Ejemplo 80

2-(1-bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Una solución de 31 mg (0,055 mmol) de 2-(1-bencil-2-
10 triisopropilsilaniioximetil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 41.3) en 1 mL de metanol se hidrógeno a presión atmosférica durante 12 horas en presencia de 30 mg de Pd/C (10% Pd). La eliminación del catalizador por filtración con decalite y la evaporación del disol-
15 vente proporcionaron 20 mg (93%) de 2-(1-bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido rojo, MS: 388 (MH⁺).

Ejemplo 81

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-metil-5-(4-
20 trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

81.1

5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol se preparó por analogía con la preparación de 5-
25 clorometil-1-metil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirazol descrito por Kodama et al. (US6472386), pero partiendo de 4-trifluorometilacetofenona en lugar de 3'4'5'-trimetoxiacetofenona.

742

81.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 5-clorometil-1-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 538 (MH⁺).

Ejemplo 82

2-(1-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

82.1

5-clorometil-1-etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol se preparó por analogía con la preparación de 5-clorometil-1-etil-3-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1H-pirazol descrita por Kodama et al. (US6472386), pero partiendo de 4-trifluorometilacetofenona en lugar de 3'4'5'-trimetoxacetofenona y usando etilhidracina en lugar de metilhidracina.

82.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 5-clorometil-1-etil-3-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol se preparó 2-(1-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, aceite amarillo, MS: 552 (MH⁺).

XX

Ejemplo 83

(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo

5 Una solución de 40 mg (0,083 mmol) de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo 99) en 0,5 mL de DMF se trató con 0,01 mL de DBU y 0,01 mL (0,1 mmol) de metilbromoacetato. La mezcla se agitó toda la
10 noche a TA y se distribuyó entre Et₂O y una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El secado de las fases orgánicas combinadas, la evaporación del disolvente y la cromatografía en gel de sílice con n-heptano/EtOAc 1:1 dieron (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-
15 acetato de metilo, espuma blanca-opaca, MS: 559 (MH⁺).

Ejemplo 84

Ácido (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético
20

 Por analogía con el ejemplo 91, a partir de (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 83) se preparó ácido
25 (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético, sólido amarillo claro, MS: (545, MH⁺).

189

Ejemplo 85

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-(2-metil-5-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

85.1

2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etanol se obtuvo a partir de benzaldehído y diacetilmonooxima por analogía con el el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084). La transformación de 2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etanol a 4-(2-bromo-etil)-2,5-difenil-oxazol se llevó a cabo por O-mesilación seguida por tratamiento con NaBr por analogía con el procedimiento de Faul et al. (Heterocycles, 2001, 55(4), 689-704).

85.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-(2-bromo-etil)-5-metil-2-fenil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-(2-metil-5-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, MS: 485 (MH⁺).

Ejemplo 86

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

86.1

5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol

se preparó por analogía con el procedimiento por Sznajdman et al. (Bioog. Med. Chem. Letters, 2003, 13(9) 1517-1521 y WO2001000603).

86.2

5 Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 5-clorometil-4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 539 (MH⁺).

Ejemplo 87

N,N-dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida

15 Por analogía con el ejemplo 34, a partir del ácido (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético (ejemplo 84) y clorhidrato de dimetilamina se preparó N,N-dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida, espuma blanca, MS: 572 (MH⁺).

Ejemplo 88

25 2-{1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol

88.1

4-clorometil-2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol se preparó a partir de 3-benciloxi-benzaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

5 88.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 2-(3-benciloxi-fenil)-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 2-{1-[2-(3-benciloxi-
10 fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido naranja, MS: 577 (MH⁺).

Ejemplo 89

4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
15 trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo

89.1

4-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se preparó a partir de 3-formil-benzoato de metilo por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

89.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 4-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se preparó 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-
25 2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de meti-

46

lo, goma amarilla, MS: 529 (MH⁺).

Ejemplo 90

3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo

90.1

4-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se preparó a partir de 3-formil-benzoato de metilo por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

90.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 3-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se preparó 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo, sólido blanco crema, MS: 529 (MH⁺).

Ejemplo 91

Ácido 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico

Una solución de 50 mg (0,095 mmol) de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 90) se añadió 1 mL de una solución acuosa 1M de LiOH y la mezcla se agitó a TA durante 1h. Después de acidificar con HCl acuosa hasta aproximadamente un pH de 3-4,

se añadió Et₂O, se separaron las fases y la acuosa se extra-
jo con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron con
Na₂SO₄ y se evaporaron para proporcionar 49 mg (cuantitati-
vo) de ácido 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
5 hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-
ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico, sólido blanco crema, MS:
513, (M-H)⁻.

Ejemplo 92

Ácido 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
10 hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-
ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico

Por analogía con el ejemplo 91, a partir de 4-{5-metil-
4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-
etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de
15 metilo (ejemplo 89) se preparó ácido 4-{5-metil-4-[2-metil-
5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-
dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico, espuma ama-
rilla, MS: 513 (M-H).

Ejemplo 93

20 3-{4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-
trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-
il}-benzoato de metilo

93.1

3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se pre-
25 paró de acuerdo al procedimiento por Adam et al.
(WO2002083652).

93.2

Por analogía con el ejemplo 75, a partir de

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 3-(4-clorometil-oxazol-2-il)-benzoato de metilo se preparó 3-(4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo, espuma amarilla, MS: 515 (MH⁺).

Ejemplo 94

2-(1-[2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

10 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-(1-[2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 75) se preparó 2-(1-[2-(2,5-difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido
15 blanco crema, MS: 545 (MH⁺).

Ejemplo 95

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 76) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, espuma naranja, MS: 511 (MH⁺).

25

Ejemplo 96

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-

hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol
(ejemplo 77) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 499 (MH⁺).

Ejemplo 97

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

10 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 78) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, goma amarillo claro, MS: 537 (MH⁺).

Ejemplo 98

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-benciloxy-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

20 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 79) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, espuma marrón claro, MS: 575 (MH⁺).

100

Ejemplo 99

4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol

Una solución de 80 mg (0,139 mmol) de 2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 98) en 1 mL de metanol se trató con 20 mg de Pd/C (10% Pd) y se agitó bajo H₂ a presión atmosférica durante 6 horas. Filtración y evaporación del disolvente proporcionaron 59 mg (87%) de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol, espuma verde claro, MS: 485 (MH⁺).

Ejemplo 100

dimetil-carbamato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo

Una solución de 25 mg (0,052 mmol) 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilo-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo 99) en 1 mL de piridina se trató con 28 mg (0,26 mmol) de cloruro de dimetil carbamoilo y se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadieron Et₂O y HCl acuoso y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. Evaporación del disolvente y cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 1:1 proporcionaron 19 mg (66%) de dimetil-carbamato 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo, sólido amarillo

claro, MS: 556 (MH⁺).

Ejemplo 101

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

5 Por analogía con el ejemplo 1 a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(2-metil-5-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 85) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido
10 lido amarillo claro, MS: 483 (MH⁺).

Ejemplo 102

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

15 Por analogía con el ejemplo 1 a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 59) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo, MS:
20 535 (M-H)⁺.

Ejemplo 103

**2-{1-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
25 propan-2-ol**

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-

propan-2-ol (ejemplo 82) se preparó 2-{1-[2-etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido amarillo claro, MS: 548 (M-H)⁻.

5

Ejemplo 104

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
10 2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 81) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido amarillo claro,
15 MS: 534 (M-H)⁻.

Ejemplo 105

(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo

20 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 83) se preparó (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxil-1-trifluorometil-etil)-
25 indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo, goma verde, MS: 557 (MH⁺).

200

Ejemplo 106

Ácido (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético

5 Por analogía con el ejemplo 91, a partir de (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 105) se preparó ácido (4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético, goma amarilla, MS: 543 (MH⁺).

Ejemplo 107

2-{3-cloro-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
15 propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 2, a partir de 2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 12) se preparó 2-{3-cloro-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido blanco crema, MS: 537 (MH⁺), 2Cl.

Ejemplo 108

pirrolidin-1-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilo-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo
25

Por analogía con el ejemplo 100, a partir de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo

108

99) y cloruro de 1-pirrolidin-carbonilo se preparó pirrolidin-1-carboxilato 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo, sólido amarillo claro, MS: 582 (MH⁺).

5

Ejemplo 109

morfolin-4-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo

Por analogía con el ejemplo 100, a partir de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo 99) y cloruro de morfolin-4-carbonilo se preparó morfolin-4-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo, goma incolora, MS: 598 (MH⁺).

15

Ejemplo 110

Ácido 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxílico

20

Por analogía con el ejemplo 91, a partir de 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 130) se preparó ácido 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxílico, sólido marrón, MS: 533 (MH⁺), 1Cl.

25

Ejemplo 111

2-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

5 A 0°C, una solución de 10 mg (0,018 mmol) de 2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo 130) en 0,3 mL de THF se trató con 1 mg (0,026 mmol) de LiAlH₄ y se agitó a TA durante 6 horas. Se
10 añadió hielo y la mezcla se distribuyó entre Et₂O y agua. El secado de las fases orgánicas combinadas y la evaporación proporcionaron 9 mg (95%) de 2-{1-[2-(2-cloro-fenil)-5-hidroximetil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido blanco crema,
15 MS:518 (MH⁺), 1 Cl.

Ejemplo 112

N,N-dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida

20 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de N,N-dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida (ejemplo 87) se preparó N,N-dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-
25 acetamida, sólido blanco crema, MS: 570 (MH⁺).

Ejemplo 113

2-{1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-{1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 88) se preparó 2-{1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido blanco crema, MS: 575 (MH⁺).

10

Ejemplo 114

3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol

Por analogía con el ejemplo 99, a partir de 2-{1-[2-(3-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 113) se preparó 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol, sólido marrón claro, MS: 485 (MH⁺).

Ejemplo 115

20 **morfolin-4-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo**

Por analogía con el ejemplo 100, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo 114) y cloruro de morfolin-4-carbonilo se preparó morfolin-4-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-

25

204

ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo, espuma amarilla clara, MS: 598 (MH⁺).

Ejemplo 116

5 dimetil-carbamato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo

Por analogía con el ejemplo 100, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenol (ejemplo 10 114) y cloruro de dimetilcarbamoilo se preparó dimetil-carbamato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo, sólido amarillo claro, MS: 556 (MH⁺).

Ejemplo 117

15 pirrolidin-1-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo

Por analogía con el ejemplo 100, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenol (ejemplo 20 114) y cloruro de 1-pirrolidin-carbonilo se preparó pirrolidin-1-carboxilato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo, sólido blanco, MS: 582 (MH⁺).

25

Ejemplo 118

(3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo

205

Por analogía con el ejemplo 83, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol (ejemplo 114) y bromoacetato de metilo se preparó 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo, goma blanco crema, MS: 557 (MH⁺).

Ejemplo 119

3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 90) se preparó 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo, sólido naranja, MS: 527 (MH⁺).

Ejemplo 120

4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 89) se preparó 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo, sólido marrón

206

claro, MS: 527 (MH⁺).

Ejemplo 121

Ácido 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico

Por analogía con el ejemplo 91, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 120) se preparó ácido 3-{5-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico, sólido marrón, MS: 513 (MH⁺).

Ejemplo 122

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 111, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 119) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, aceite amarillo, MS: 499 (MH⁺).

Ejemplo 123

Ácido 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico

Por analogía con el ejemplo 91, a partir de 4-{5-metil-

207

4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo (ejemplo 119) se preparó ácido 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico, sólido naranja, MS: 511 (M-H)⁻.

Ejemplo 124

N,N-dimetil-3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzamida

Por analogía con el ejemplo 34, a partir de ácido 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico (ejemplo 121) se preparó N,N-dimetil-3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzamida, sólido blanco crema, MS: 540 (MH)⁺.

Ejemplo 125

Ácido (3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acético

Por analogía con el ejemplo 91, a partir de (3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo (ejemplo 118) se preparó ácido (3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acético, sólido rosa, MS: 541 (M-H)⁻.

208

Ejemplo 126

N,N-dimetil-4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzamida

5 Por analogía con el ejemplo 91, a partir de ácido 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoico (ejemplo 123) se preparó N,N-dimetil-4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzamida, sólido blanco crema, MS: 540 (MH⁺).

10

Ejemplo 127

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

15 Por analogía con el ejemplo 111, a partir de 4-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-benzoato de metilo (ejemplo 120) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite amarillo, MS: 499 (MH⁺).

20

Ejemplo 128

2-[2,3-dimetil-1-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

128.1

25 Una solución de 200 mg (0,4 mmol) de 2-(1-[2-(3-clorofenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 12) en 2 mL de dicloroetano se trató con 0,06 mL (0,8 mmol) de DMF y se

209

enfrió a 0°C. Después de la adición de 0,04 mL (0,44 mmol) de POCl₃ se dejó que la mezcla alcanzara TA y se agitó durante una hora más. La distribución de la mezcla entre Et₂O y H₂O, secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y cromatografía en columna de gel de sílice con n-heptano/EtOAc 1:2 proporcionaron 110 mg (52 %) de 1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-3-carbaldehído, sólido marrón claro, MS: 531 (MH⁺).

10 128.2

Una solución de 50 mg de 1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-3-carbaldehído en 1 mL de THF se trató a 0°C con 5 mg (0,14 mmol) de LiAlH₄ y se dejó que alcanzara TA en 1 h. Se añadieron cubitos de hielo y la mezcla se distribuyó entre Et₂O y H₂O. El secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y evaporación del disolvente proporcionaron 36 mg de 2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-hidroximetil-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol, sólido blanco crema, 533 (MH⁺).

 128.3

Una solución de 25 mg de 2-{1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-3-hidroximetil-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol en 1 mL de MeOH se trató con Pd/C (10% Pd) y se agitó bajo H₂ a presión atmosférica durante 8 horas. Filtración y evaporación del disolvente proporcionaron 2-[2,3-dimetil-1-(5-metil-2-fenil-

oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol, sólido marrón claro, 483 (MH⁺).

Ejemplo 129

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-
5 oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-
ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo
46), se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-
10 metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-
ol, aceite marrón, MS: 483 (MH⁺).

Ejemplo 130

2-(2-cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-
hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-
15 carboxilato de metilo

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 2-(2-cloro-
fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluoro
metil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-
carboxilato de metilo (ejemplo 45), se preparó 2-(2-cloro-
20 fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluoro-
metil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de meti-
lo, semisólido amarillo claro, MS: 545 (M-H).

Ejemplo 131

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-
25 isoxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-
ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo

44), se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 469 (MH⁺).

Ejemplo 132

5 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-2,3,-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 72), se preparó
10 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido rojo, MS: 498 (MH⁺).

Ejemplo 133

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-
15 1H-indol-5-il)-propan-2-ol

133.1

Por analogía con el ejemplo 51.3, a partir de 2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-trietilsilaniloxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (ejemplo 51.2) y 2-bromometil-
20 naftaleno se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, aceite rojo, MS: 440 (MH⁺).

133.2

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-
25 indol-5-il)-propan-2-ol, se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido rojo, MS: 438 (MH⁺).

Ejemplo 134

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

- 5 Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol (ejemplo 74), se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 546 (MH⁺).
- 10

Ejemplo 135

{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-il-metanona

- 15 Por analogía con el ejemplo 34, a partir del ácido 3-{5-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico (ejemplo 121) y piperidina se preparó {3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-il-metanona, sólido incoloro, MS: 499 (MH⁺).
- 20

Ejemplo 136

- trans* 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol
- 25

136.1

trans 4-clorometil-5-metil-2-estiril-oxazol se preparó a partir de cinamaldehído por analogía con el procedimiento

por Binggeli et al. (WO200292084).

136.2

Por analogía con el ejemplo 75.2, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y trans 4-clorometil-5-metil-2-estiril-oxazol se preparó trans 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido naranja, MS: 497 (MH⁺).

10

Ejemplo 137

2-[1-(2-bencil-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol

137.1

2-bencil-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó a partir de fenilacetaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

137.2

Por analogía con el ejemplo 75.2, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 2-bencil-4-clorometil-5-metil-oxazol se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite rojo, MS: 485 (MH⁺).

Ejemplo 138

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

25

Una solución de 30 mg (0,06 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-

216

ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 136) en 1 ml de metanol se trató con 15 mg de Pd/C (10%) y se agitó bajo H₂ a presión atmosférica durante 6 horas. Filtración y evaporación del disolvente dieron 24 mg (77%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, aceite amarillo claro, MS: 499 (MH⁺).

Ejemplo 139

4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol

Una solución de 1,2 g (2,1 mmol) de 2-{1-[2-(4-benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol (ejemplo 79) en 15 ml de una mezcla 2:1 de metanol y tetrahidrofurano se trató con 400 mg de Pd/C (10% Pd) y se agitó vigorosamente bajo H₂ a presión atmosférica durante 10 horas. Filtración, evaporación del disolvente, y cromatografía en gel de sílice con tolueno/EtOAc (gradiente a partir de 9:1 hasta 1:1) dieron 390 mg (39%) de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol, espuma amarilla clara, MS: 487 (MH⁺).

Ejemplo 140

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Por analogía con el ejemplo 1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-

215

ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol (ejemplo 138) se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 497 (MH⁺).

5

Ejemplo 141

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

Una solución de 1,25 g (2,37 mmol) de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 90) en 15 ml de THF se trató a 0°C con 180 mg (4,73 mmol) hidruro de aluminio litio y se dejó que alcanzara TA en 3 horas. Distribución del bruto entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc, secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y evaporación del disolvente dieron 1,1 g (93%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, espuma blanca crema, MS: 499 (M-H)⁻.

20

Ejemplo 142

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

25

Por analogía con el ejemplo 141, a partir de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo (ejemplo 89) se preparó 1,1,1,3,3,3-

24

216

hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol, sólido marrón claro, MS: 499 (M-H)⁻.

Ejemplo 143

5 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-{2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil}-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

143.1

Una solución de 100 mg (0,2 mmol) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol en 2 ml de tolueno se trató con 87 mg (1,0 mmol) de MnO₂ y se agitó a 80°C durante 20 horas. Filtración, evaporación del disolvente y cromatografía en gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 dieron 50 mg (50%) de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzaldehido, sólido rosa, MS: 497 (MH⁺).

143.2

20 Una solución de 50 mg (0,1 mmol) de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzaldehido en 1 ml de THF se enfrió hasta 0°C y se trató con 0,13 ml (0,4 mmol) de una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en dietileter.

25 La mezcla se agitó y se dejó que alcanzara TA en 1 hora. Distribución del bruto entre una solución acuosa saturada de NH₄Cl y EtOAc, secado de las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, evaporación del disolvente, y cromatografía en

217

217

gel de sílice con heptano/EtOAc 4:1 dieron 44 mg (85%) de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-{2-[4-(1-hidroxietil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil}-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido blanco crema, MS: 513 (MH⁺).

5

Ejemplo 144

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-{2-[3-(1-hidroxietil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil}-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol

144.1

10

Por analogía con el ejemplo 143.1, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-{2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil}-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol se preparó 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-indol-1-

15 ilmetil]-oxazol-2-il}-benzaldehído, sólido rosa, MS: 497 (MH⁺).

144.2

Por analogía con el ejemplo 143.2, a partir de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzaldehído se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(1-{2-[3-(1-hidroxietil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil}-2-metil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólido blanco crema, MS: 513 (MH⁺).

Ejemplos 145 y 146

25

(2R) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol y (2S) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-

220

ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol

HPLC quiral de 900 mg (1,65 mmol) del 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol racémico (ejemplo 56) dió aproximadamente 300 mg (33 %) de (2R) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol y aproximadamente 300 mg (33 %) de (2S) 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol, sólidos incoloros, MS: 539 (MH⁺).

Ejemplo 147

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol

147.1

3-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-piridina se preparó a partir de 3-piridincarboxaldehído por analogía con el procedimiento por Binggeli et al. (WO200292084).

147.2

Por analogía con el ejemplo 75.2, a partir de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol (ejemplo 51.1) y 3-(4-clorometil-5-metil-oxazol-2-il)-piridina se preparó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol, goma marrón claro, MS: 472 (MH⁺).

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar de una forma conocida de por sí como el principio activo para la producción de comprimidos con la siguiente composición:

5		<u>Por comprimido</u>
	Principio activo	200 mg
	Celulosa microcristalina	155 mg
	Almidón de maíz	25 mg
	Talco	25 mg
10	Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
		425 mg

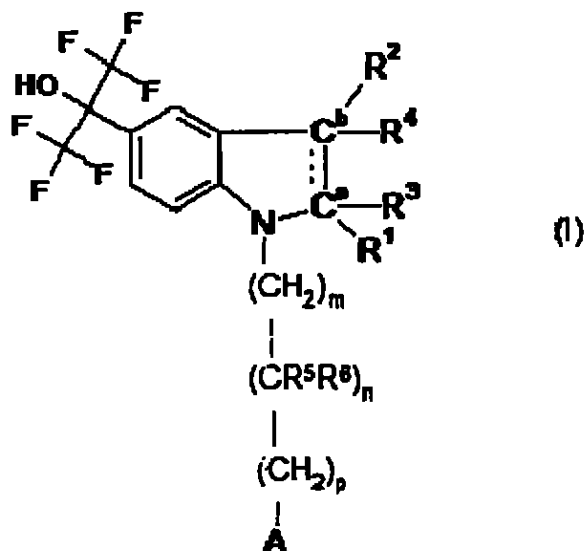
Ejemplo B

Un compuesto de fórmula (I) se puede utilizar de una forma conocida de por sí como el principio activo para la producción de cápsulas con la siguiente composición:

		<u>Por cápsula</u>
	Principio activo	100,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Lactosa	95,0 mg
20	Talco	4,5 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)
en donde



R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxial-
5 quilo o trifluorometilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, ciano o
halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

10 R^5 y R^6 son independientemente seleccionados a partir de
hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,
hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilo y heteroarilo;

A es arilo o heterociclilo, en donde arilo y heteroci-
clilo son opcionalmente sustituidos con uno a tres sustitui-
15 yentes independientemente seleccionados a partir de alqui-
lo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, al-
coxi, arilalquilo, arilalqueno, alcóxicarbonilamino, ami-
nocarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilal-

quilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbo-
nilo, alcoxicarbonilalquilaminocarbonilo, ¹índolilalquilami-
nocarbonilo, morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocar-
bonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcoxicarbonilalcoxi,
5 piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilalquilar-
ilo, alquiloxicarbonilalcoxiarilo, carboxialquilarilo, car-
boxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, áminocarbonilal-
coxiarilo, aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocar-
boniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquila-
10 minocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbo-
nilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidi-
nilcarboniloxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidi-
nilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo; hidroxial-
quilarilo, hidrox(carboxi)alquilarilo, hidrox(alcoxi-
15 carbonil)alquilarilo, hidrox(amino)carbonil)alquilarilo y
piridinilo;

m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de

20 m, n y p es 1, 2, 3 o 4;

y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-
1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y
C^b es un carbono carbono simple o doble enlace y en el caso
25 que el enlace C^a y C^b sea un doble enlace carbono carbono R³
y R⁴ están ausentes;

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farma-
céuticamente aceptables de éstos.

222

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^1 es hidrógeno, alquilo, halógeno, formilo, hidroxialquilo o trifluorometilo;

5 R^2 es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, ciano o halógeno;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi;

R^5 y R^6 son independientemente seleccionados a partir de
10 hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcóxicarbonilo, arilo y heteroarilo;

A es arilo o heterocíclico, en donde arilo y heterocíclico son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de al-
15 quilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, alcóxicarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo, arilalquilaminocarbonilo, alcóxicarbonilalquilaminocarbonilo, indolilalquilaminocarbonilo,
20 morfolinilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, alcóxicarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alquiloalcoxi, alquiloalcoxiarilo, carboxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquilarilo, aminocarbonilalcoxiarilo,
25 aminocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, carboxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboniloxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, arilalcoxiarilo, aminocarbonilarilo, pirrolidinilcarboni-

222

loxiarilo, pirrolidinilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo, piperidinilcarboniloxiarilo; hidroxialquilarilo, hidrox(carboxi)alquilarilo, hidrox(alcoxicarbonil)alquilarilo, hidrox(aminocarbonil)alquilarilo y piridinilo;

5 m es cero, 1, 2 o 3;

n es cero o 1;

p es cero, 1, 2 o 3; con la condición que la suma de m, n y p es 1, 2, 3 o 4;

10 y, en donde el compuesto no es 2-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

y, en donde el enlace entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple o doble carbono carbono y en el caso que el enlace entre C^a y C^b sea un enlace doble carbono carbono R³ y R⁴ están ausentes;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos.

3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en donde R¹ es metilo.

20 4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde R² es hidrógeno, alquilo o halógeno.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R² es hidrógeno.

25 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en donde R³ es hidrógeno.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en donde R⁴ es hidrógeno.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-

dicaciones de 1 a 7, en donde uno de R^5 y R^6 es hidrógeno y el otro es hidroxialquilo o arilo.

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en donde m es cero o 1.

5 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y 9, en donde n es cero.

11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en donde p es cero o 1.

10 12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 y 9 a 11, en donde m es 1, n es cero y p es cero.

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en donde la unión entre los átomos de carbono C^a y C^b es un enlace simple carbono carbono.

15 14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en donde la unión entre los átomos de carbono C^a y C^b es un doble enlace carbono carbono y R^3 y R^4 están ausentes.

15 15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en donde A es fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo o isooxazolilo, en donde fenilo, oxazolilo, quinolinilo, tiazolilo, naftalenilo, benzotiofenilo, isoxazolilo, quinolinilo, piridinilo, 2H-pirazol-3-ilo e isooxazolilo son opcionalmente
20 sustituidos con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo, halógeno, amino, hidroxialquilo, arilo, ariloxi, alcoxi, arilalquilo, al-
25

225

coxicarbonilamino, aminocarboniloxi, carboxi, alcoxicarbo-
nilo, alcoxicarbonilalquilo, aminoalquilo, trifluorometilo,
arilalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilalquilaminocarboni-
lo, indolilalquilaminocarbonilo, morfolinilcarbonilo, ami-
5 nocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalcoxi, al-
coxicarbonilalcoxi, piridinilalquilaminocarbonilo, alqui-
loxycarbonilalquilarilo, alquilocarbonilalcoxiarilo, car-
boxialquilarilo, carboxialcoxiarilo, aminocarbonilalquila-
rilo, aminocarbonilalcoxiarilo, aminocarbonilamino, amino-
10 carboniloxi, aminocarboniloxiarilo, carboxialquilo, car-
boxialcoxi, cicloalquilaminocarbonilo, morfolinilcarboni-
loxiarilo, morfolinilcarbonilarilo, ariloalcoxiarilo, ami-
nocarbonilarilo, pirrolidinilcarboniloxiarilo, pirrolidi-
nilcarbonilarilo, piperidinilcarbonilarilo y piperidinil-
15 carboniloxiarilo.

16. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 15, en donde A es fenilo, oxazol-2-il o
oxazol-4-ilo, en donde fenilo, oxazol-2-ilo y oxazol-4-ilo
son opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyen-
20 tes independientemente seleccionados a partir de alquilo,
tolil, etil-fenilo, trifluorometil-fenilo, fluoro-fenilo,
cloro-fenilo, carboximetoxi-fenilo, aminocarbonilmetoxi-
fenilo, carboxi-fenilo, hidroxil-fenilo, hidroximetil-
fenilo y aminocarbonil-fenilo.

25 17. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 16, en donde A es fenilo.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 14, en donde A es oxazolilo que es susti-

22

tuido con un primer sustituyente que es alquilo y un Segundo sustituyente que es fenilo o piridinilo, cuyo fenilo es substituted con hidroxialquilo.

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 18, en
5 donde A es 2-[4-(1-hidroxietil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetilo, 2-[3-(1-hidroxietil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetilo o 5-metil-2-piridin-3-il-oxazol-4-ilmetilo.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo consistente en:
10

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

15 2-(1-[2-(4-etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

20 2-(1-Bencil-3-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-trifluorometil-etil]-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

2-[1-(3-Dimetilaminometil-bencil)-2-metil-1*H*-indol-5-

227

il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-(2-trifluorometil-quinolin-6-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-

15 propan-2-ol;

2-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenilo-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-2,3-dicloro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 2-{1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-2,3-diiodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-

208

hexafluoro-propan-2-ol;

1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1H-indol-2-carbaldehido;

2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-1H-indol-5-il)-

5 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-yodo-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 N-Bencil-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoato de metilo;

N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-N-fenetil-benzamida;

15 (Metil-{3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoil}-amino)-acetato de etilo;

Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzoico;

20 N-[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-N-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

{3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-morfolin-4-il-metanona;

25 N,N-Dimetil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

N-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-*N*-(2-piridin-2-il-etil)-benzamida;

5 *N*-Metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-*N*-piridin-2-ilmetil-benzamida;

2-[1-Bencil-2-(1-hidroxi-etil)-1*H*-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

10 1-[1-Bencil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-1*H*-indol-2-il]-propan-1-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

15 2-(1-Bencil-2-hidroximetil-1*H*-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

N-Ciclohexil-*N*-metil-3-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-benzamida;

20 2-[1-(5-Cloro-benzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

25 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-carboxilato de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*o*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-

- oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
2-(1-Bencil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-
1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;
2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-
5 metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(3-hidroximetil-bencil)-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
10 trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoato
de metilo;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol;
15 2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-
metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-fluoro-3-metil-
fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-
20 indol-5-il}-propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-
dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
25 indol-5-il}-propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenil-
oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(2-trifluorometil-

quinolin-6-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-1-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-il]-fenil-acetato de metilo;

2-(1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-quinolin-2-ilmetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-Bifenil-3-ilmetil-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-bencil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

2-(1-[2-(4-terc-Butil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-(1-Benzhidril-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

Ácido 3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico;

4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-benzoico de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[1-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-5-metil-tiazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
5 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoksi)-bencil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropoksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-
10 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-{1-[2-(2,5-Difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Benciloksi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-

233

hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

5 2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

(4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetato de metilo;

10

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-(2-metil-5-fenil-oxazol-4-il)-etil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

15

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

20 N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

2-{1-[2-(3-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25

4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

582

234

3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

10 3-{4-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometilo-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

2-{1-[2-(2,5-Difenil-oxazol-4-il)-etil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

15 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-isopropil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Benciloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Dimetil-carbamato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

235

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-(5-metil-2-fenil-oxazol-4-il)-etil]-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-ilmetil]-1H-indol-5-il)-
5 propan-2-ol;

2-{1-[2-Etil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-[2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-indol-5-il)-
10 propan-2-ol;

(4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-
acetato de metilo;

15 Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

2-{3-Cloro-1-[2-(3-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-
20 propan-2-ol;

Pirrolidin-1-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

Morfolin-4-carboxilato de 4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;
25

Ácido 2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-

232

236

carboxílico;

2-{1-[2-(2-Cloro-fenil)-5-hidroximetil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

- 5 N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida; .

2-{1-[2-(3-Bençiloxi-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

- 10 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Morfolin-4-carboxilato de 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

- 15 Dimetil-carbamato de 3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenilo;

Pirrolidin-1-carboxilato de 3-(5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenilo;

- 20 (3-(5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il)-fenoxi)-acetato de metilo;

- 25 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato de metilo;

4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoato

237

de metilo;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

5 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-[2,3-Dimetil-1-(5-metil-2-fenilo-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-o-tolil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(2-Cloro-fenil)-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-5-

247

carboxilato de metilo;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-3-fenil-
isoxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[3-(4-fluoro-fenoxi)-
5 bencil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-
1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(2-metil-1-naftalen-2-ilmetil-
2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-propan-2-ol;

10 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[2-metil-6-(4-
trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetil]-1H-indol-5-il}-
propan-2-ol; y

{3-[2-Metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-
trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-fenil}-piperidin-1-
15 il-metanona.

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
dicaciones de 1 a 20 seleccionados a partir del grupo que
consiste en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-m-tolil-
20 oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-(1-Bencil-3-cloro-2-metil-1H-indol-5-il)-1,1,1,3,3,3-
hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-1H-indol-5-il}-
25 propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-5-
metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-

metil-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-*m*-tolil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propan-2-ol;

2-{1-[2-(4-Etil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

2-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(2-metil-1-fenetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-propan-2-ol;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il}-propan-2-ol;

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido (4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-2-(4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acetamida;

3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol;

Ácido 3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol;

Ácido 4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzoico;

N,N-Dimetil-3-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida;

Ácido (3-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenoxi)-acético;

N,N-Dimetil-4-{5-metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-benzamida; y

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol.

22. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo que consiste en:

Trans 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-estiril-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

10 2-[1-(2-Bencil-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

4-{5-Metil-4-[2-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-2,3-dihidro-indol-1-ilmetil]-oxazol-2-il}-fenol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-fenetil-oxazol-4-ilmetil)-1H-indol-5-il]-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(3-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-(4-hidroximetil-fenil)-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il}-propan-2-ol,

25 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil]-2-metil-1H-indol-5-il}-propan-2-ol,

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{1-[2-[3-(1-hidroxi-etil)-

fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol,

(2R) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
5 indol-5-il)-propan-2-ol,

(2S) 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-{2-metil-1-[5-metil-2-(3-
trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-
indol-5-il)-propan-2-ol, y

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-
10 3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-
ol,

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farma-
céuticamente aceptable de éstos.

23. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivin-
15 dicaciones de 1 a 19 seleccionados a partir del grupo que
consiste en:

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[4-(1-hidroxi-etil)-
fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol,

20 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(1-{2-[3-(1-hidroxi-etil)-
fenil]-5-metil-oxazol-4-ilmetil)-2-metil-1H-indol-5-il)-
propan-2-ol, y

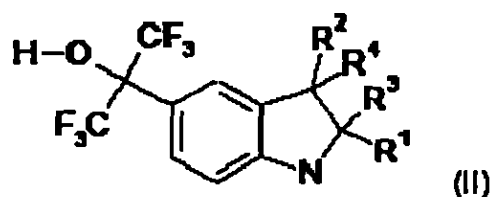
1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-[2-metil-1-(5-metil-2-piridin-
3-il-oxazol-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propan-2-
25 ol,

y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres farma-
céuticamente aceptables de éstos.

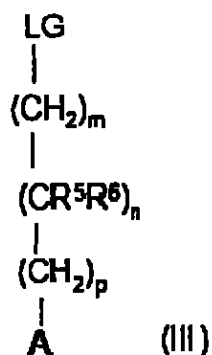
24. Un proceso para la preparación de compuestos de

fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 comprendiendo una de las siguientes reacciones

a) reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula
5 (II)

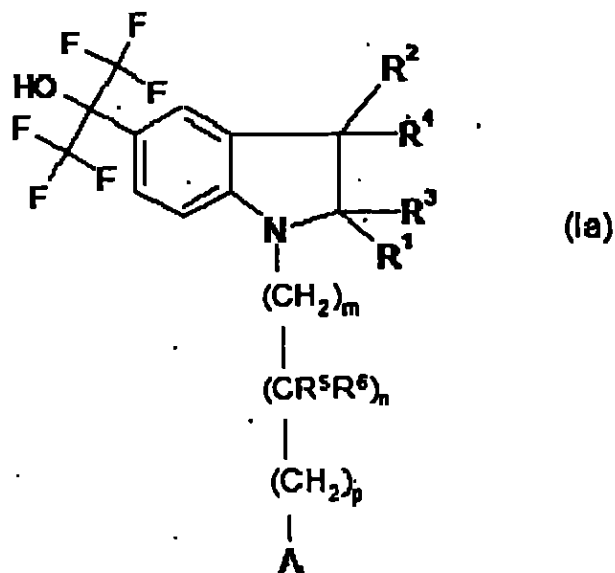


en presencia de un compuesto de acuerdo con la fórmula
(III)



en donde R^1 a R^6 , A, m, n y p se definen como en la
10 reivindicación 1 y GS es un grupo saliente y, en donde grupos hidroxí están opcionalmente protegidos;

b) oxidación de un compuesto de acuerdo con la fórmula
(Ia)



en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , A, m, n y p se definen como en la reivindicación 1, R^3 y R^4 son hidrógeno y, en donde grupos hidroxilo están opcionalmente protegidos.

5 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, cuando se elaboran de acuerdo con el proceso de la reivindicación 24.

10 26. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 para utilizar como sustancias terapéuticamente activas.

27. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 23 y un vehículo terapéuticamente inerte.

245

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-10-698
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

Colombia

Caso 22384

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 11-04-2005 (día once de abril de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 75

(firma: ilegible)

Notario Público

242

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Suiza
- Este documento oficial
- 2. ha sido firmado por (ilegible)
- 3. actuando como (ilegible)
- 4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

CERTIFICADO

- 5. en Basilea
- 6. el día 12 de abril de 2005
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Stadt
- 8. No. 3231/5799
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma (ilegible)
- Sello de la Cancillería de la Ciudad de Basilea
- Ruedi Eggs

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO
SEP 04 11:03
RECEIVED
SEP 04 11:03

2005 04 12
20522P
RECEIVED
SEP 04 11:03

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

502556
An. de Escobal
CITA PARA ABRIR EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

OFICINA DE
RESPONSABILIDAD DEL ESTADO

2003 OCT 11 A 11:03

LOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

247

Caso 22384

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Henrietta Dehmlow, químico, ciudadano alemán
Ritterstrasse 85, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Bemd Kuhn, químico, ciudadano alemán
Sonnmattweg 42, CH-4410 Liestal, Suiza

Narendra Panday, químico, ciudadano francés
Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen, Alemania

Hasane Ratni, químico, ciudadano francés
4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim, Francia

Tanja Schulz-Gasch, químico, ciudadano alemán
Langhagstrasse 46, CH-4410 Liestal, Suiza

Matthew Blake Wright, biólogo, ciudadano de los EU
Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basel, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

247

248

Derivados Indólicos como moduladores del receptor X del hígado

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>Pais</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	03.05.2004	04101889.6

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

249

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización
Las firmas están por el anverso

Firmado en Basilea, Suiza el 28 de febrero de 2005

(firma: ilegible)	Henrietta Dehmlow
(firma: ilegible)	Bernd Kuhn
(firma: ilegible)	Narendra Panday
(firma: ilegible)	Hasane Ratni
(firma: ilegible)	Tanja Schulz-Gasch
(firma: ilegible)	Matthew Blake Wright

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Henrietta Dehmlow, química
Bernd Kuhn, químico
Narendra Panday, químico
Hasane Ratni, químico
Tanja Schulz-Gasch, químico

250

Matthew Blake Wright, biólogo

**empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.**

Basilea, Suiza -5 de abril de 2005

No. 5423

**(firma: ilegible)
Ruedi Eggs**

**Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea**

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

**Traducido según mi mejor saber y entender, este día 10 de octubre de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.**

**TRADUCTORA OFICIAL
E. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO**

257

Colombia

Case 22384

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

cl/Swi

this 11-04-2005 (eleventh day of April two thousand five)



Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterakrochplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. H. 2005 No. 75

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. jur. P. Kuster3. in his/her function as öff. Notar4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

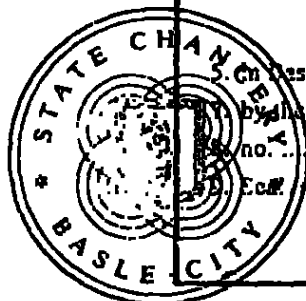
5. in Basel (Bâle)

6. on 12. April 2005

by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

no. 3224/5799

Ecc. stamp:

10. Signature P. Kuster

Assignment

252

I/WE, the undersigned

Henrietta Dehmlow, chemist, a German citizen
Ritterstrasse 85, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Bernd Kuhn, chemist, a German citizen
Sonnemattweg 42, CH-4410 Liestal, Switzerland

Narendra Panday, chemist, a French citizen
~~Guetenstrasse 213, CH-4053 Basel, Switzerland~~ Passauerstrasse 35, D-81369 Muenchen, Germany

Hasane Ratni, chemist, a French citizen
4, rue Louis Pasteur, F-68440 Habsheim, France

Tanja Schulz-Gasch, chemist, a German citizen
Langhagstrasse 46, CH-4410 Liestal, Switzerland

Matthew Blake Wright, biologist, a US citizen
~~Peter-Rot-Strasse 76, CH-4058 Basel, Switzerland~~ Pfeffingerstrasse 16, CH-4053 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Indolyl derivatives as liver-X-receptor modulators

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

<u>Country</u>	<u>Filing date</u>	<u>Serial No.</u>
Europe	03.05.2004	04101889.6

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

253

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 62
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

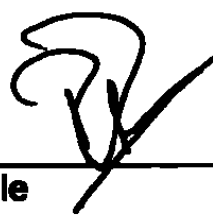
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 257-

2020
Bogotá D.C.,

254

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	6 109663
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004454
	Fecha inicio fase nacional	03/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2226
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 DIC 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvarado