



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 18 434 T2 2006.12.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 330 453 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 18 434.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/12450**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 992 709.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/036589**

(86) PCT-Anmeldetag: **26.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **10.05.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **30.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.12.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 405/14 (2006.01)**

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200002615 31.10.2000 ES

(73) Patentinhaber:

Almirall-Prodesfarma S.A., Barcelona, ES

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**FONQUERNA POU, Silvia, E-08030 Barcelona, ES;
PAGES SANTACANA, Lluís, E-08029 Barcelona,
ES; PUIG DURAN, Carles, E-08024 Barcelona, ES;
SOCA PUEYO, Lidia, E-08029 Barcelona, ES**

(54) Bezeichnung: **INDOLYLPIPERIDINDERIVATE ALS ANTIHISTAMINISCHE UND ANTIALLERGISCHE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

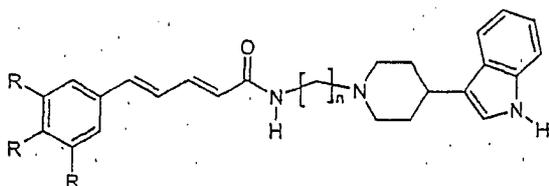
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

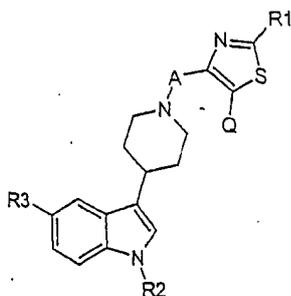
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Indolylpiperidinverbindungen und pharmakologisch annehmbare Salze derselben, die antihistaminische und antiallergische Aktivität besitzen und als Arzneimittel für die Behandlung von Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatose, Urticaria und dergleichen nützlich sind.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der Indolylpiperidinverbindungen und zur Behandlung von allergischen Erkrankungen und Bronchialasthma nützliche pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge der Indolylpiperidinverbindung umfassen.

[0003] Mehrere antihistaminische und antiallergische Mittel, die den Indolylpiperidinkern enthalten, sind bekannt. Beispiele für Indolylpiperidinverbindungen, dargestellt durch die folgende Formel, in der R = H, OH, OR' und n = 2–6, sind in Arch. Pharm. 1996, 329 (1), 3–10 beschrieben.



[0004] Weiterhin offenbart EP 224919, als zur Behandlung von allergischen Erkrankungen nützliche Verbindungen, Beispiele, die durch die folgende Formel dargestellt sind:



(in der R₁ = fakultativ substituiertes Amino; R₂ = H, Niederalkyl oder Aryl; R₃ = H, NO₂, fakultativ substituiertes Amino, OH oder Niederalkoxy; A = Niederalkylen; Q = H oder Halogen).

[0005] Die meisten dieser Verbindungen sind als antiallergische Mittel charakterisiert, die zur Behandlung von allergischem Asthma, Rhinitis, Konjunktivitis und Urticaria nützlich sind.

[0006] Gegenwärtige Antihistaminika können unter einem Sicherheitsgesichtspunkt nicht als vollständig befriedigend angesehen werden, und es verbleiben Probleme im Hinblick auf Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit, Sedierung, Hydrodipsie, Mydriasis, Palpitation und Arrhythmie, vermittelt durch deren unerwünschtes Eindringen in das zentrale Nervensystem, antiacetylcholinerge Aktivität, Aktivität gegen das kardiovaskuläre System und dergleichen. Folglich besteht das klinische Bedürfnis nach Antihistaminika und antiallergischen Mitteln, die weitgehend frei von sedativen und kardiovaskulären Nebenwirkungen sind.

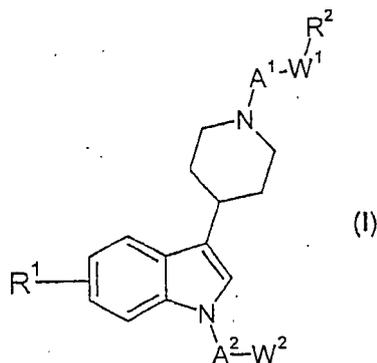
[0007] Die vorliegende Erfindung stellt neuartige Indolylpiperidinverbindungen mit verbesserter antihistaminischer und antiallergischer Aktivität bereit.

[0008] Die vorliegende Erfindung stellt auch neuartige Indolylpiperidinverbindungen bereit, die aufgrund ihres Mangels an lipophilen Eigenschaften fast vollständig unfähig sind, in das Gehirn einzudringen, und denen daher sedative Sekundärwirkungen fehlen. Man kann auch verstehen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung verringerte kardiovaskuläre Nebenwirkungen besitzen.

[0009] Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, ein Verfahren zur Herstellung besagter Verbindungen bereitzustellen.

[0010] Noch eine weitere Aufgabe ist, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die eine wirksame Menge besagter Verbindungen umfaßt.

[0011] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Indolylpiperidinverbindungen bereitgestellt, die dargestellt sind durch die Formel (I):



worin:

A¹ eine Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen- oder Hydroxyalkylengruppe darstellt;

A² eine Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen- oder eine Alkylenoxyalkylengruppe darstellt;

W¹ eine Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe darstellt, die unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Alkoxygruppen und/oder Alkylgruppen substituiert ist;

W² eine 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe darstellt, die 1 bis 3 Heteroatome enthält, wobei die genannte Gruppe unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Alkylgruppen, Alkoxygruppen und/oder Oxogruppen substituiert ist;

R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Alkoxy- oder Methylaminogruppe darstellt; und

R² eine Carboxylgruppe darstellt;

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0012] In der obigen Formel (I) können die Alkyl-, Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen-, Hydroxyalkyl- und Alkoxygruppen, die in bezug auf die Gruppen A¹, A², W¹, W² und R¹ in den Verbindungen der Erfindung erwähnt sind, verzweigt oder gerade sein und vorzugsweise bis zu 7 und insbesondere bis zu 5 Kohlenstoffatome enthalten.

[0013] In der obigen Formel (I) kann die 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, erwähnt im Zusammenhang mit der Gruppe W², gesättigt oder ungesättigt sein, einschließlich aromatisch. Man wird verstehen, daß in den monocyclischen oder bicyclischen Gruppen, die im Zusammenhang mit der Gruppe W² erwähnt sind, die 1, 2 oder 3 Heteroatome innerhalb der cyclischen Struktur enthalten sind. In bevorzugten Gruppen W² sind die 1, 2 oder 3 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe, die aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff besteht. In den bevorzugteren Gruppen W² besitzt die monocyclische oder bicyclische Gruppe von 5 bis 9 Glieder, insbesondere ist die monocyclische oder bicyclische Gruppe eine monocyclische Gruppe mit 5 oder 6 Gliedern oder eine bicyclische Gruppe mit 9 Gliedern.

[0014] In der obigen Formel (I) bedeutet der Ausdruck „ein oder mehrere“, der die Anzahl fakultativer Substituenten definiert, die in den Gruppen W¹ und W² vorhanden sind, von einem bis zu der Anzahl substituierbarer Positionen auf der chemischen Einheit, die substituiert werden soll. Vorzugsweise haben die Gruppen, in Verbindungen der Erfindung, in denen die W¹- und/oder W²-Gruppen Substituenten enthalten, von 1–3 Substituenten. Man sollte verstehen, daß, in den Verbindungen der Erfindung, die Substituenten, die im Zusammenhang mit den Gruppen W¹ und W² erwähnt sind, sich an jeder substituierbaren Position oder Kombination von substituierbaren Positionen auf der chemischen Einheit, die substituiert werden soll, befinden können. Man sollte verstehen, daß die Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe W¹ durch A¹ und R² an jeder Kombination substituierbarer Ringpositionen relativ zueinander substituiert sein kann, zum Beispiel 1,2; 1,3; oder 1,4. In Verbindungen der Erfindung, in denen die Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe W¹ weiter substituiert ist, können die weiteren Substituenten an jede der restlichen Positionen gebunden sein.

[0015] Man sollte verstehen, daß, in der obigen Formel (I), der Substituent R¹ an die 4-, 5-, 6- oder 7-Position des Indolylkerns gebunden sein kann. In bevorzugten Verbindungen der Erfindung ist R¹ an die 5- oder 6-Position des Indolylkerns gebunden.

[0016] Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden aus der Beschreibung der bevorzugten Verbindungen deutlich werden, die folgt, wenn sie im Lichte der beigefügten Beispiele gelesen wird.

[0017] In bevorzugten Verbindungen der Erfindung steht A¹ für eine Alkyl- oder eine Alkylenoxygruppe, be-

vorzugter eine C₁₋₃-Alkylen-, wie etwa eine Methylen-, Ethylen- oder Propylengruppe, oder eine C₁₋₅-Alkylenoxygruppe, wie etwa eine Methylenoxy-, Ethylenoxy-, Propylenoxy-, Butylenoxy- oder Pentylenoxygruppe.

[0018] In bevorzugten Verbindungen der Erfindung steht A² für eine C₁₋₅-Alkylen-, C₁₋₅-Alkanoylen-, C₂₋₅-Alkylenoxy-, C₂₋₅-Alkylenedio- oder C₂₋₅-Alkylenoxy-C₁₋₅-alkylengruppe. In bevorzugteren Verbindungen der Erfindung steht A² für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Ethanoylen-, Propanoylen-, Butanoylen-, Ethylenoxy-, Propylenoxy-, Butylenoxy-, Ethylenedio-, Propylenedio-, Butylenedio-, Ethylenoxyethylen- oder Ethylenoxymethylengruppe.

[0019] In bevorzugten Verbindungen der Erfindung steht W¹ für eine Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe, die unsubstituiert oder mit einem oder mehreren, vorzugsweise einem oder zwei, Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus Fluor-, Chlor- oder Brom-Atomen und Methylen- und Methoxygruppen. Bevorzugter steht W¹ für eine unsubstituierte Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe oder eine Phenylengruppe, die mit einem Fluor-Atom, Brom-Atom oder einer Methoxygruppe substituiert ist. Am bevorzugtesten steht W¹ für eine unsubstituierte Phenyl- oder eine Phenylengruppe, die mit einer Methoxygruppe substituiert ist.

[0020] In den bevorzugten Verbindungen der Erfindung ist die fakultativ substituierte 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, spezifiziert in der Definition als W², eine Dioxolanyl-, Dioxanyl-, Pyrazolidinyl-, Isoindolinyl-, Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrol-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Dihydrothiazolyl-, Benzothiazolyl-, Pyrrolidinyl-, Benzooxazolyl-, Benzothienyl-, Pyranyl-, Benzofuranyl-, Isobenzylfuranyl-, Chromenyl-, Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Isooxazolyl-, Furazanyl-, Isochromanyl-, Pyrrolinyl-, Imidazolidinyl-, Imidazolyl-, Pyrazolinyl-, Piperidyl-, Piperazinyl-, Indolinyl-, Morpholinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Indoliziny-, Isoindolyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Chinazolyl-, Isochinazolyl-, Chinolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Chinoxalanyl-, Chinazolyl- oder Cinnolinylgruppe. Bevorzugter ist die fakultativ substituierte 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, eine Dioxolanyl-, Dioxanyl-, Pyrazolidinyl-, Isoindolinyl-, Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranol-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrol-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Dihydrothiazolyl-, Benzothiazolyl-, Pyrrolidinyl- oder eine Benzooxazolylgruppe. Bevorzugter ist die fakultativ substituierte 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, eine Dioxolanyl-, Dioxanyl-, Pyrazolidinyl-, Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrol-, Pyridinyl-, Pyrrolidinyl- oder eine Benzooxazolylgruppe.

[0021] In Verbindungen der Erfindung, in denen die 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, spezifiziert in der Definition als W², substituiert ist, sind der eine oder die mehreren Substituenten vorzugsweise unabhängig ausgewählt aus Fluoratomen, Chloratomen, Bromatomen, C₁₋₇-Alkylgruppen, C₁₋₇-Alkoxygruppen und Oxogruppen. Am bevorzugtesten sind die Substituenten ausgewählt aus Chloratomen, C₁₋₄-Alkylgruppen, Methoxygruppen und Oxogruppen.

[0022] In besonders bevorzugten Verbindungen der Erfindung ist die fakultativ substituierte 3- bis 10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe, die von 1 bis 3 Heteroatome enthält, spezifiziert in der Definition als W², ein 5-gliedriger Ring, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, und der Ring ist entweder unsubstituiert oder mit einer C₁₋₇-Alkylgruppe oder einem Chloratom substituiert.

[0023] In bevorzugten Verbindungen der Erfindung steht R¹ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Methylaminogruppe. Am bevorzugtesten steht R¹ für ein Wasserstoff-, ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe.

[0024] Bevorzugtere Verbindungen von Formel (I) sind diejenigen, in denen A¹ für eine Methylen-, Ethylen- oder Ethylenoxygruppe steht; A² für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen-, Ethylenoxy-, Propylenoxy-, Ethylenoxyethylen-, Ethylenoxymethylen-, Ethanoylen-, Butanoylen- oder eine Propylenedio-(Propylsulfanylen-)gruppe steht; W¹ für eine unsubstituierte Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe oder eine Phenylengruppe, die mit einem oder mehreren Fluor-, Brom- oder Methoxygruppen substituiert ist, steht; W² für eine (1,3)-Dioxolanyl-, (1,3)-Dioxanyl-, 2,5,5-Trimethyl-[1,3]-dioxan-2-yl, Isoindolyl-, 1,3-Dioxo-1,3-dihydroisoindolinyl-, (1,3)-Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydropuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, 5-Chlorthienyl-, Pyrrol-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Methylimidazolyl-, Dihydrothiazolyl-, Benzothiazolyl-, Pyrrolidinyl-, Pyrrolidinonyl-, Benzoxazolonyl-, Phthalimidoyl-, Benzooxazolyl-, 2-Oxobenzooxazolyl- oder 5-Methyl-2-oxobenzooxazolylgruppe steht; R¹ für ein Wasserstoff-, ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe steht, zum Beispiel ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom; und R² für eine Carboxylgruppe steht.

[0025] Bevorzugtere Verbindungen von Formel (I) sind diejenigen, in denen A¹ für eine Methylen-, Ethylen-

oder Ethylenoxygruppe steht; A² für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen- oder eine Ethylenoxygruppe steht; W¹ für eine unsubstituierte Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe oder eine Phenylengruppe, die mit einer oder mehreren Fluor-, Brom- oder Methoxygruppen substituiert ist, steht; W² für eine (1,3)-Dioxolanyl-, (1,3)-Dioxanyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydropyran-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, 5-Chlorthienyl-, Pyrrolyl- oder eine Pyridinylgruppe steht; R¹ für ein Wasserstoff, ein Fluoratom oder eine Methoxygruppe steht; und R² für eine Carboxylgruppe steht.

[0026] Die pharmakologisch annehmbaren Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, dargestellt durch Formel (I), können Säureadditionssalze oder Alkaliadditionssalze sein. Beispiele für die Säureadditionssalze schließen Mineralsäureadditionssalze, wie etwa zum Beispiel Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Nitrat, Phosphat, und organische Säureadditionssalze, wie etwa zum Beispiel Acetat, Maleat, Fumarat, Citrat, Oxalat, Succinat, Tartrat, Malat, Mandelat, Methansulfonat und p-Toluolsulfonat, ein. Beispiele für die Alkaliadditionssalze schließen anorganische Salze, wie etwa zum Beispiel Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze, und organische Alkalisalze, wie etwa zum Beispiel Ethylendiamin-, Ethanolamin-, N,N-Dialkylenethanolamin-, Triethanolamin- und basische Aminosäuresalze, ein.

[0027] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, dargestellt durch die oben beschriebene Formel (I) können in Abhängigkeit von ihrer Asymmetrie Enantiomere oder Diastereoisomere einschließen. Die einzelnen Isomere und Mischungen der Isomere fallen in den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung.

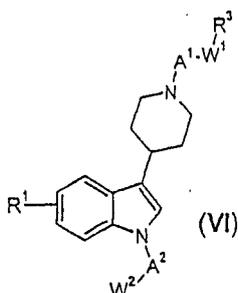
[0028] Die bevorzugten Indolylpiperidinverbindungen der vorliegenden Erfindung schließen die folgenden Verbindungen ein:

1. 2-{2-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
2. 2-(2-{4-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
3. 2-{2-[4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
4. 2-(2-{4-[1-(3-Pyrrol-1-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
5. 2-(2-(4-[1-(3-Thiophen-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoesäure
6. 2-[2-(4-(1-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure
7. 2-[2-(4-{1-[2-(2,5,5-Trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-ethyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure
8. 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
9. 2-{2-(4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy}-benzoesäure
10. 2-(2-{4-[1-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
11. 2-{2-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
12. 2-(2-{4-[1-(2-Thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
13. 2-(2-{4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
14. 2-[2-(4-{1-[3-(Tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure
15. 2-(2-{4-[1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-butyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
16. 2-[2-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl]piperidin-1-yl)ethoxy]-benzoesäure
17. 2-[2-{4-{1-[3-{1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure
18. 2-{2-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
19. 2-(2-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
20. 2-[2-(4-{1-[4-(5-Methyl-2-oxo-benzooxazol-3-yl)-butyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure
21. 2-(2-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
22. 2-{2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
23. 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
24. 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
25. 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
26. 3-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
27. 3-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
28. 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
29. 3-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
30. 3-{4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
31. 3-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäure
32. 3-[4-(1-(1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
33. 3-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
34. 2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
35. 5-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxy-benzoesäure

36. 5-{4-(1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxy-benzoessäure
37. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
38. 2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
39. 4-Brom-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
40. 4-Brom-3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
41. 4-Brom-3-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
42. 4-Brom-3-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
43. 4-Brom-3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
44. 2-[4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
45. 3-(4-[1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-4-brombenzoessäure
46. 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
47. 5-[4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluor-benzoessäure
48. 5-[4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluor-benzoessäure
49. 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
50. 5-(4-[1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluor-benzoessäure
51. 5-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluor-benzoessäure
52. 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
53. 2-(2-[4-[1-(Tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
54. 2-(2-[4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
55. 2-(2-[4-[1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
56. 2-[2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoessäure
57. 2-(2-[4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
58. 3-[4-[1-(Tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
59. 3-[4-[1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
60. 3-[4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
61. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
62. 2-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure
63. 2-[4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure
64. 2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure
65. 3-[4-(1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
66. 3-[4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
67. 3-[4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
68. 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
69. 5-[4-(6-Fluor-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoessäure
70. 5-[4-(6-Fluor-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
71. 5-[4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
72. 3-[4-[1-(2-(1,4)Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
73. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
74. 4-Brom-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
75. 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
76. 3-[4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
77. 2-[2-(4-[1-[2-(Benzo(1,3)dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoessäure
78. 5-[4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
79. 5-[4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
80. 5-[4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
81. 3-[4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
82. 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
83. 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
84. 2-(2-[4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
85. 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
86. 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoessäure
87. 3-[4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
88. 2-(2-[4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoessäure
89. 2-[2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoessäure
90. 3-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
91. 2-Methoxy-5-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
92. 2-[2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoessäure
93. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure
94. 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoessäure

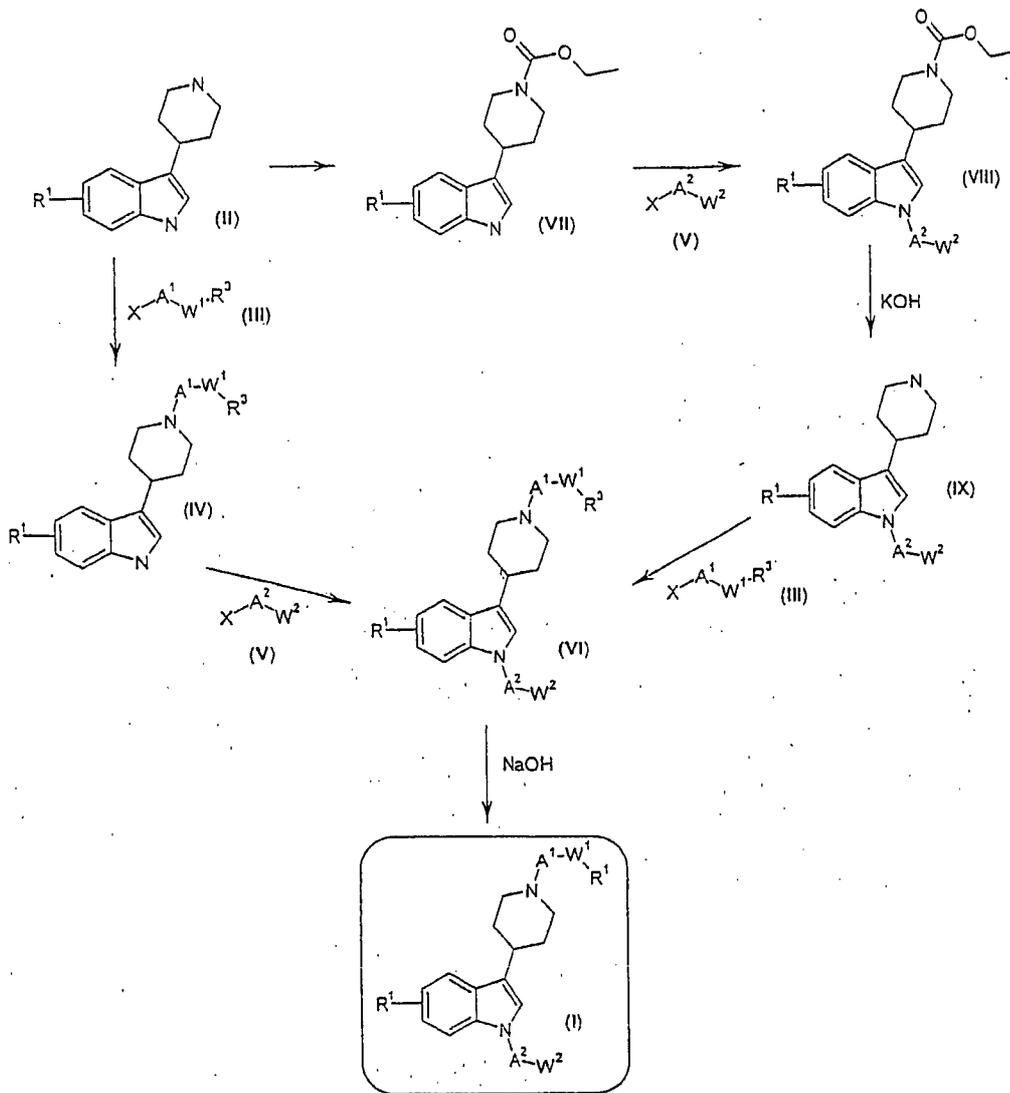
95. 2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
96. 3-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
97. 5-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoesäure
98. 4-Methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
99. 2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
100. 2-Methoxy-5-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
101. 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxy-benzoesäure
102. 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
103. 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
104. 5-(4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoesäure
105. 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
106. 4-Methoxy-2-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
107. 2-{2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
108. 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoesäure
109. 2-{2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
110. 2-(2-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
111. 2-(2-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
112. 2-{2-[4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
113. 2-{2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure
114. 3-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
115. 2-(2-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure
116. 3-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
117. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
118. 3-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure
119. 5-[4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoesäure
120. 3-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure
121. 2-Methoxy-5-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0029] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt sie ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, dargestellt durch Formel (I), bereit, welches die Hydrolyse einer Verbindung von Formel (VI) umfaßt



worin A^1 , A^2 , W^1 , W^2 und R^1 sind, wie oben definiert, und R^3 eine $-COOR^4$ -Gruppe ist, worin R^4 für eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe steht.

[0030] Die neuartigen Indolylpiperidinverbindungen der vorliegenden Erfindung, dargestellt durch die Formel (I), können und werden vorzugsweise gemäß Schema 1 hergestellt.



Schema 1

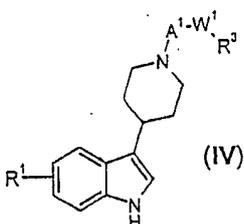
[0031] Das Piperidinderivat der allgemeinen Struktur (II), worin R¹ ist, wie oben definiert, wird mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (III) alkyliert:



worin A¹ und W¹ sind, wie oben definiert, R³ eine -COOR⁴-Gruppe ist, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, und X eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder Benzolsulfonatgruppe.

[0032] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösemittel, wie etwa Toluol, Dioxan oder Methylisobutylketon, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 140°C und in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, durchgeführt.

[0033] In der Reaktion wird das entsprechende Alkylierungsprodukt der allgemeinen Formel (IV) gebildet:



[0034] Verbindung (IV) wird am Indol-Stickstoff mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel

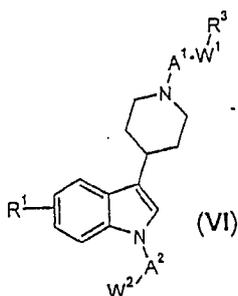
(V) alkyliert:

$X-A^2-W^2$

(V),

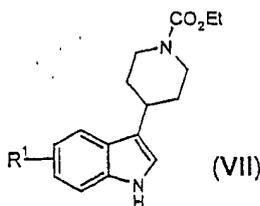
worin X eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder Benzolsulfonatgruppe, und A^2 und W^2 sind, wie oben definiert.

[0035] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösemittel, wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ethylether, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa Natriumhydrid oder Natriumamid, durchgeführt. In der Reaktion wird das entsprechende Alkylierungsprodukt der allgemeinen Formel (VI) gebildet, worin R^1 , R^3 , W^2 , A^1 und A^2 sind, wie oben definiert.



[0036] Üblicherweise wird ein Überschuß der Reagentien in beiden Alkylierungen eingesetzt, um vollständige Reaktion sicherzustellen. In solchen Fällen kann ein Polymer, wie etwa Methylisocyanatpolystyrol oder/und 3-(3-Mercaptophenyl)-propanamidomethylpolystyrol, geeigneterweise zugesetzt werden, um mit dem überschüssigen Reagens zu reagieren. Isolierung der Produkte aus Reaktionen, in denen ein Polymer-gebundenes Reagens verwendet worden ist, ist in großem Maße vereinfacht, wobei nur Filtration unter verringertem Druck erforderlich ist. Das Produkt aus diesen Reaktionen kann durch Festphasenextraktion unter Verwendung eines geeigneten Sorptionsmittels, wie etwa Varian SCX oder Varian C18, gereinigt werden.

[0037] Wenn man einem unterschiedlichen Weg folgt (siehe Schema 1), wird das Piperidin von Verbindung (II) an seinem reaktiven Piperidin-Stickstoffatom durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt, wie etwa durch Bildung einer Carbamateinheit (das Ethylcarbamat ist als Beispiel dargestellt), um Verbindungen der allgemeinen Struktur (VII) zu ergeben, worin R^1 ist, wie oben definiert. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Methylenchlorid oder Chloroform als einem Lösemittel in Gegenwart von Triethylamin und Ethylchloroformiat bei einer Temperatur zwischen -20°C und 30°C durchgeführt.



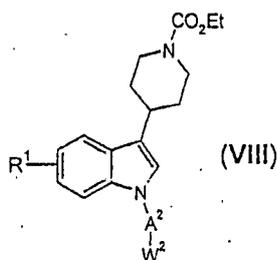
[0038] Verbindung (VII) wird am Indol mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (V) alkyliert:

$X-A^2-W^2$

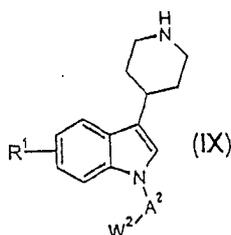
(V),

worin X eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder Benzolsulfonatgruppe, und A^2 und W^2 sind, wie oben definiert.

[0039] Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösemittel, wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ethylether, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa Natriumhydrid oder Natriumamid, durchgeführt. In der Reaktion wird das entsprechende Alkylierungsprodukt der allgemeinen Formel (VIII) gebildet, worin R^1 , W^2 und A^2 sind, wie oben definiert.



[0040] Von Verbindung (VIII) wird in der geeigneten Art und Weise für die im vorhergehenden Schritt ausgewählte Schutzgruppe diese abgespalten. Für die beispielhaft dargestellte Carbamatgruppe kann dies durch Kochen in Gegenwart eines Überschusses Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem alkoholischen Lösemittel, wie Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 180°C erfolgen. Weitere Neutralisation mit einer anorganischen Säure, wie etwa Salz- oder Schwefelsäure, führt zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur (IX), in der R¹, A² und W² sind, wie oben definiert.



[0041] Weitere Alkylierung von Verbindung (IX) mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (III) ergibt eine Verbindung der allgemeinen Struktur (VI)



wobei R¹, A¹, A², W¹ und W² sind wie oben definiert, R³ eine -COOR⁴-Gruppe ist, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, und X eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Chlor- oder Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder Benzolsulfonatgruppe. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösemittel, wie etwa Toluol, Dioxan oder Methylisobutylketon, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 140°C in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, durchgeführt.

[0042] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI), worin R³ für einen Alkylester steht, werden mit Natrium- oder Kaliumhydroxid behandelt und weitere Neutralisation mit einer anorganischen Säure, wie etwa Salz- oder Schwefelsäure, liefert das entsprechende Indolderivat von Formel (I), worin R² eine Carbonsäure ist. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösemittel, wie etwa Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder einer wäßrigen Mischung eines der obengenannten Lösemittel, bei dessen Siedepunkt durchgeführt.

[0043] Gelegentlich werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung durch präparative HPLC-MS gereinigt. In diesen Fällen wird eine Gilson-Termoquest-HPLC-MS mit präparativen C-18-Säulen (5 µm, 1 × 5 cm, Waters) und unter Verwendung von Wasser/Ameisensäure 0,1% als mobiler Phase verwendet.

[0044] Die Piperidinderivate von Formel (II) können aus dem 4-Piperidon hergestellt werden, wie offenbart in der Literatur (J. Med. Chem. 1992, 35, 4813–4822). Die reaktiven Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (III) sind entweder kommerziell erhältlich, oder sie können hergestellt werden, wie offenbart in der Literatur, oder ihre Herstellung ist in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

[0045] Ebenfalls eingeschlossen im Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die, als den aktiven Inhaltsstoff, wenigstens ein Indolylpiperidinderivat der allgemeinen Formel (I) oder ein pharmakologisch annehmbares Salz desselben, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff oder Verdünnungsmittel umfassen. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung in einer für orale oder parenterale Verabreichung geeigneten Form hergestellt.

[0046] Die pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffe oder Verdünnungsmittel, die mit der aktiven Verbindung oder den aktiven Verbindungen, oder Salzen derselben, vermischt werden, um die Zusammensetzung dieser Erfindung zu bilden, sind „per se“ gut bekannt, und die tatsächlich verwendeten Hilfsstoffe hängen unter anderem von der beabsichtigten Verabreichungsmethode der Zusammensetzungen ab. Zusammensetzungen

dieser Erfindung sind vorzugsweise für orale Verabreichung angepaßt. In diesem Fall kann die Zusammensetzung für orale Verabreichung die Form von Tabletten, Kapseln oder Brausegranülen oder flüssigen Präparaten, wie etwa Elixieren, Sirupen oder Suspensionen, annehmen, die alle eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung enthalten; solche Präparate können mit im Stand der Technik gut bekannten Methoden hergestellt werden.

[0047] Die Verdünnungsmittel, die bei den Herstellungen der Zusammensetzungen verwendet werden können, schließen diejenigen flüssigen und festen Verdünnungsmittel ein, mit denen der aktive Inhaltsstoff zusammen mit Färbemitteln oder Geschmacksstoffen, falls gewünscht, vermischt wird. Tabletten oder Kapseln können geeigneterweise zwischen 0,2 und 500 mg, vorzugsweise von 0,5 bis 100 mg, aktiven Inhaltsstoff oder die äquivalente Menge eines pharmakologisch annehmbaren Salzes desselben enthalten. Die Verbindungen können in Pellets eingearbeitet werden, die mit einem geeigneten natürlichen oder synthetischen Polymer, von dem im Stand der Technik bekannt ist, daß es Eigenschaften verzögerter Freisetzung erzeugt, oder mit Polymeren in Tablettenform eingearbeitet werden, um dieselben Eigenschaften zu erzeugen.

[0048] Die flüssige Zusammensetzung, die für orale Verwendung angepaßt ist, kann in Form einer Lösung oder Suspension vorliegen. Die Lösung kann eine wäßrige Lösung eines Säureadditionssalzes des Indolylpiperidinderivats zusammen mit zum Beispiel Saccharose oder Sorbitol, um einen Sirup zu bilden, sein. Die Suspension kann eine unlösliche oder mikroverkapselte Form einer aktiven Verbindung der Erfindung zusammen mit Wasser oder einem anderen pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Medium zusammen mit einem Suspensionsmittel oder Geschmacksstoff umfassen.

[0049] Eine Zusammensetzung für parenterale Injektion kann aus löslichen Salzen des Indolylpiperidinderivats hergestellt werden, die gefriergetrocknet sein können oder nicht und die in Wasser oder einer geeigneten parenteral injizierbaren Flüssigkeit gelöst sein können.

[0050] In der Humantherapie hängen die Dosen der Verbindung der allgemeinen Formel (I) von der gewünschten Wirkung und Behandlungsdauer ab; Dosen für Erwachsene liegen im allgemeinen zwischen 0,2 mg und 500 mg pro Tag und vorzugsweise zwischen 0,5 mg und 100 mg pro Tag. Im allgemeinen wird der Arzt das Dosierungsregime unter Berücksichtigung des Alters und des Gewichts des zu behandelnden Patienten entscheiden.

Pharmakologische Wirkung

[0051] Die folgenden Beispiele zeigen die hervorragenden pharmakologischen Aktivitäten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Die Ergebnisse (1) des Histamin- H_1 -Rezeptorbindungstestes, (2) der Histamin-induzierten Hautgefäßpermeabilität in Ratten mit Überwachung antiallergischer Aktivität, (3) der H_1 -ex-vivo-Bindungsstudien in Mäusen mit der Überwachung des Grades des Eindringens ins Gehirn und (4) der Messung des Blutdrucks und der Herzrate in bewußten unbehinderten Ratten mit Bluthochdruck mit Überwachung der kardiovaskulären Wirkungen, wurden erhalten, wie unten beschrieben.

(1) Histamin- H_1 -Rezeptorbindungstest

[0052] Bindung an die Histamin- H_1 -Rezeptoren wurde in Meerschweinchen-Cerebellum-Membranen durchgeführt, wie zuvor beschrieben (Chang et al., 1979). Kurz gesagt wurden die Membransuspensionen (160 µg/ml) bei 30°C mit 0,7 nM [3H]-Mepyramin und verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen in einem Endvolumen von 250 µl inkubiert. Bindungsreaktionen wurden durch Filtration nach 30 min Inkubation abgebrochen und die gebundene Radioaktivität wurde bestimmt. Die spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 10 µM Promethazin gemessen. Die Affinität jeder Testverbindung zum Rezeptor wurde durch Verwendung von wenigstens sechs unterschiedlichen Konzentrationen, die man doppelt laufen ließ, bestimmt. IC_{50} -Werte wurden durch nicht-lineare Regression durch Verwendung von SAS auf einem DEC-AXP-Computer erhalten.

Tabelle 1. Histamin-H₁-Rezeptorbindungstest

Verbindung	Bindung an Rezeptor H ₁ (IC ₅₀ , nM)
Cetirizin	226
Fexofenadin	214
1	200
3	267
6	463
9	98
11	400
12	43
13	59
16	78
19	120
21	295
22	37
23	354
24	51
25	90
28	205
50	155
69	135
73	125
75	52
77	116
78	65
79	150
80	96
82	91
85	101
86	155
88	51
96	107
110	23
112	31

[0053] Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Affinitäten für die H₁ Rezeptoren besitzen, die sehr ähnlich sind zu den Referenzverbindungen.

(2) Histamin-induzierte Hautgefäßpermeabilität in Ratten

[0054] Männliche Wistar-Ratten (180–210 g) wurden oral mit der Testverbindung oder Vehikel behandelt. 1, 4, 8 und 24 Stunden später wurden die Ratten leicht mit Ether anästhesiert. Die Hautreaktion wurde durch zwei intradermale Injektionen von 50 µl Histamin (100 µg/ml) auf den Rücken, gefolgt von einer intravenösen Injektion von 3 ml/kg Evans-Blau (5 mg/ml), beide in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, induziert. 60 Minuten später wurden die Ratten durch Cervixdislokation getötet und die Rückenhaut freiseziert. Der Durchmesser (in Millimetern) der Papula wurde in zwei Richtungen gemessen und die Fläche wurde berechnet. Ergebnisse sind als die % Hemmung bei einer gegebenen Dosis, verglichen mit der mit Vehikel behandelten Gruppe, angegeben.

[0055] Die in den Beispielen 22, 23, 24, 73, 75, 78, 79, 80, 82, 85 und 86 offenbarten Verbindungen zeigen eine Hemmung >50% der Histamin-induzierten Hautgefäßpermeabilität bei der Dosis von 1 mg/kg 4 Stunden nach Verabreichung. Unter denselben experimentellen Bedingungen zeigte Cetirizin eine Hemmung von 7%,

wohingegen Fexofenadin eine vernachlässigbare Hemmung zeigt.

(3) H₁-ex-vivo-Bindungsstudien in Mäusen

[0056] Der Test wurde im wesentlichen durchgeführt, wie von Leysen et al. beschrieben, mit den folgenden Modifikationen. Über Nacht ausgehungerte männliche Swiss-Albinomäuse (21 ± 2 g) wurden oral mit unterschiedlichen Dosen der Testverbindungen (10 ml/kg, p.o.) behandelt und wurden 90 Minuten später getötet. Das gesamte Gehirn wurde herausseziert und in 10 ml eiskaltem 0,05 M Na⁺/K⁺-Phosphatpuffer (pH 7,4) homogenisiert. Ein 1 ml-Aliquot des Homogenats wurde, dreifach, mit 0,1 ml [³H]-Mepyramin (2 nM Endkonzentration, 27 Ci/mmol, Amersham) während 40 Minuten bei 30°C inkubiert. Das an die Membranen gebundene [³H]-Mepyramin wurde durch sofortige Filtration der Homogenate unter Vakuum auf die Glasfaserfilter (Whatman GF/B), gefolgt von drei schnellen Spülungen mit 5 ml kaltem Puffer, der 10 µM kaltes Mepyramin enthielt, bestimmt. Die in den Filtern gebundene Radioaktivität wurde durch Flüssigszintillationsspektrometrie bestimmt. Die nicht-spezifische Bindung wurde durch Behandeln der Tiere mit 30 mg/kg p.o. D-Chlorpheniraminmaleat bestimmt. Mäuse, die mit Vehikel (Methylcellulose 0,5% und Tween 0,1%) behandelt wurden, wurden verwendet, um die Gesamtbinding zu bestimmen. Ergebnisse sind ausgedrückt als die % spezifische Bindung bei einer gegebenen Dosis der Testverbindung.

[0057] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen geringe oder keine Durchdringung durch die Blut-Hirn-Schranke.

(4) Messung des Blutdruckes und der Herzrate in bewußten unbeschränkten Ratten mit Bluthochdruck

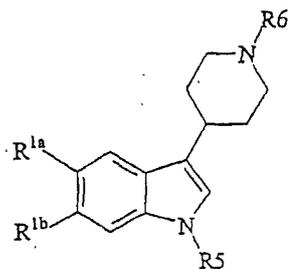
[0058] Erwachsene männliche Ratten mit spontanem Bluthochdruck (SAR) wurden operiert, um Blutdrucksensoren in der Bauchorta unmittelbar oberhalb der Darmbeinbifurkation zu implantieren. Nach Aufwachen aus der Anästhesie wurden die Ratten einzeln in Käfigen untergebracht, die auf Radiofrequenzempfänger gestellt wurden. Amoxicillin (15 mg/kg, i.m., nach chirurgischem Eingriff) wurde verabreicht, um Infektion zu verhindern. Man ließ die Ratten sich für wenigstens 2 Wochen nach der Transmitterimplantation erholen. Arterieller Blutdruck und Herzrate wurden aufgezeichnet und mit dem Dataquest-V-System (Data Science, St. Paul, MN) analysiert. Die Tiere wurden in einem Hell-Dunkel-Zyklus von 12:12 Stunden während des gesamten Aufzeichnungszeitraums gehalten. Nach 18 Stunden Fasten mit Wasser „ad libitum“ erhielten die Tiere oral Arzneistoffe und wurden dann gefüttert. Häodynamische Aufzeichnungen wurden alle 15 Minuten vorgenommen, beginnend 4 Stunden nach Arzneistoffverabreichung und sich bis zu 24 Stunden danach fortsetzend. Jede Aufzeichnung dauerte 10 Sekunden, und die häodynamischen Werte aller Zyklen innerhalb dieses Zeitraums wurden gemittelt. Alle Tiere erhielten alle Behandlungen, zwischen Verabreichungen in derselben Ratte gab es einen siebentägigen Auswaschzeitraum und eine vollständige Erholung bis zu Basislinienwerten wurde sichergestellt. Die Wirkungen der Behandlungen auf dem mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzrate wurden mit Einwegvarianzanalyse (ANOVA) bestimmt. Ein P-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

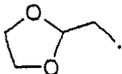
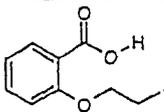
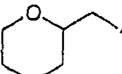
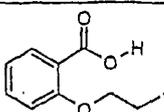
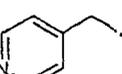
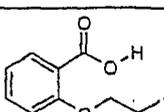
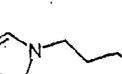
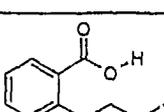
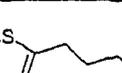
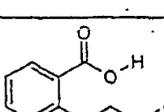
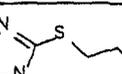
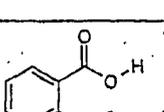
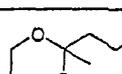
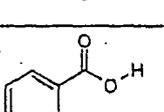
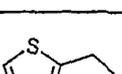
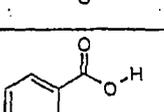
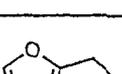
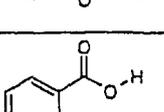
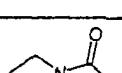
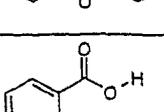
[0059] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben geringe oder keine Wirkungen auf den Blutdruck und die Herzrate bei Dosen von 3 bis 30 mg/kg.

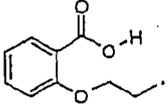
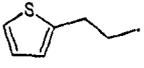
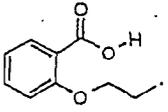
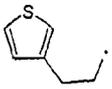
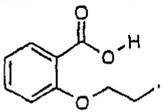
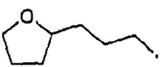
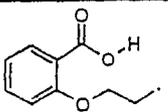
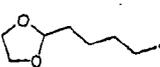
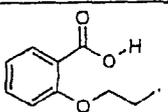
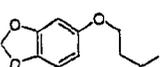
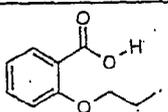
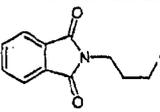
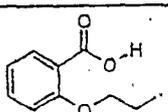
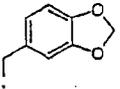
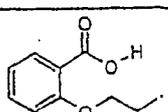
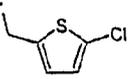
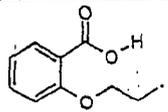
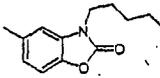
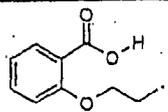
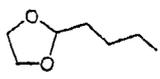
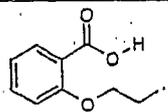
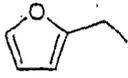
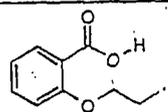
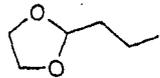
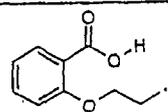
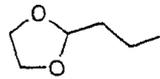
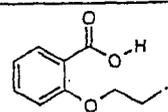
[0060] Aus den oben beschriebenen Ergebnissen wird man verstehen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung hervorragende antihistaminische und antiallergische Aktivitäten besitzen. Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben verringerte kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem und sind somit für die Behandlung verschiedener allergischer Störungen nützlich, zum Beispiel Bronchialasthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis und Urticaria. Die Erfindung stellt somit ein Verfahren zur Behandlung einer allergischen Störung, zum Beispiel Bronchialasthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis und Urticaria, bereit, das den Schritt der Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel (I) an einen menschlichen oder tierischen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf, umfaßt. Die Erfindung stellt auch die Verwendung der Verbindungen von Formel (I) bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer allergischen Störung, zum Beispiel Bronchialasthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis und Urticaria, bereit.

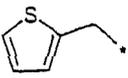
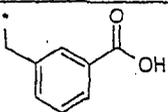
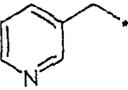
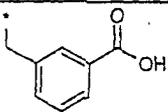
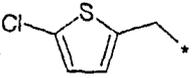
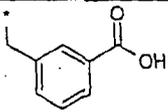
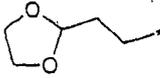
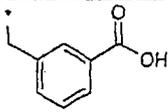
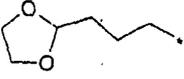
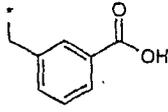
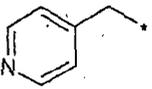
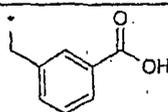
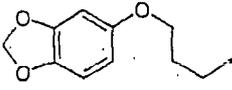
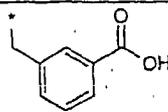
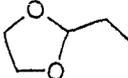
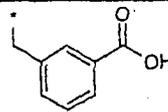
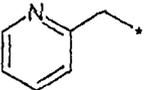
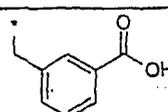
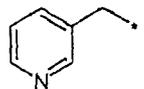
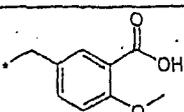
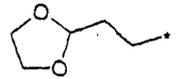
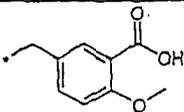
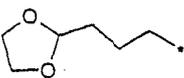
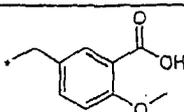
[0061] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht werden. Diese Beispiele sind nur zu Veranschaulichungszwecken angegeben und sollen nicht als beschränkend angesehen werden.

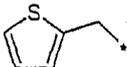
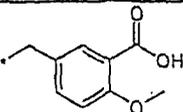
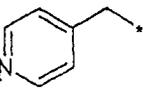
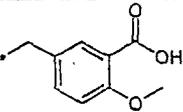
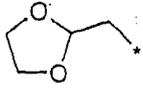
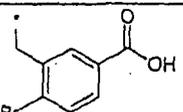
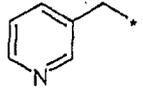
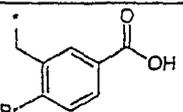
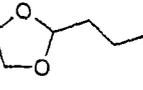
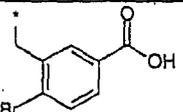
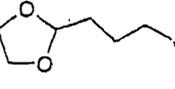
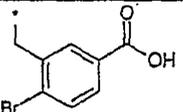
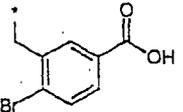
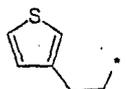
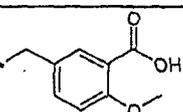
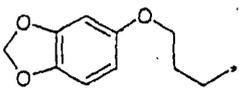
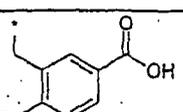
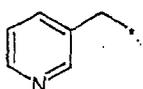
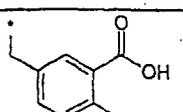
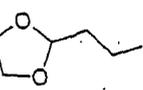
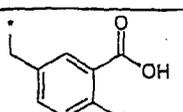
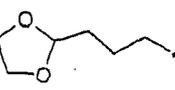
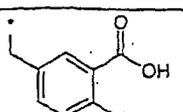
Tabelle 2. Liste von Beispielen

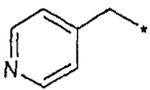
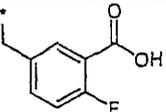
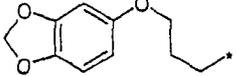
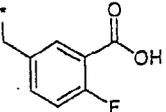
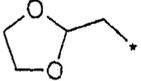
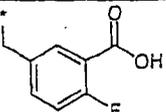
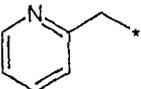
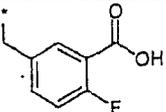
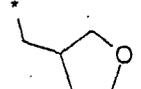
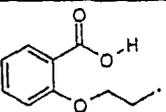
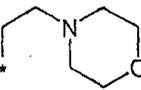
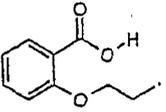
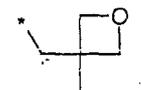
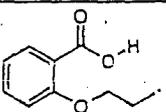
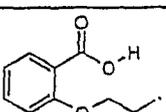
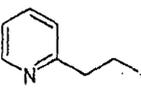
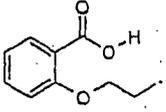
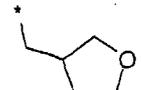
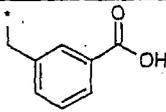
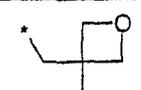
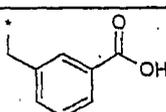


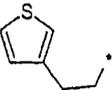
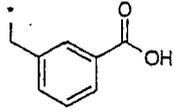
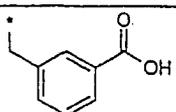
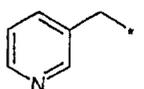
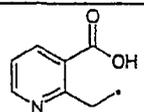
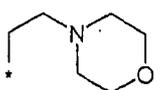
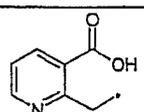
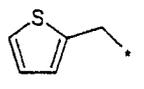
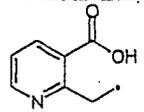
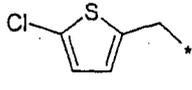
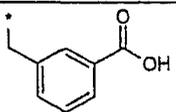
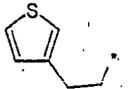
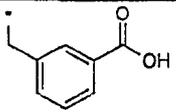
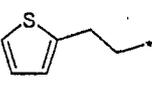
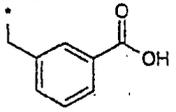
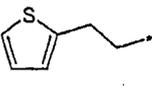
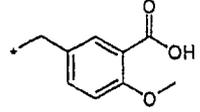
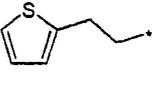
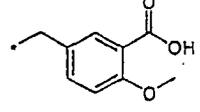
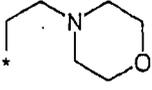
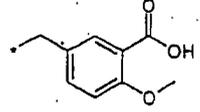
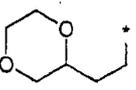
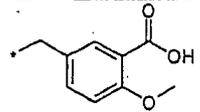
Beispiel	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	Mol.-Gewicht
1	H	H			450,532
2	H	H			462,586
3	H	H			455,555
4	H	H			471,597
5	H	H			488,648
6	H	H			518,678
7	H	H			520,670
8	H	H			460,60
9	H	H			444,530
10	H	H			475,585

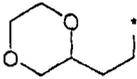
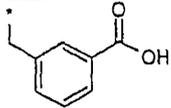
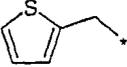
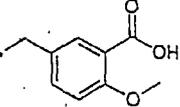
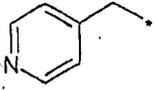
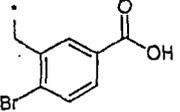
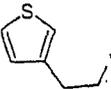
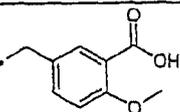
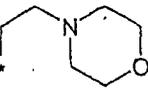
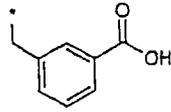
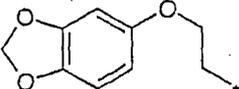
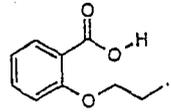
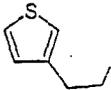
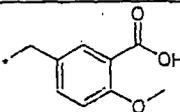
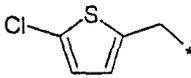
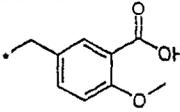
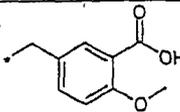
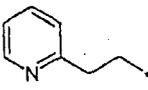
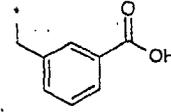
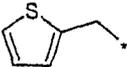
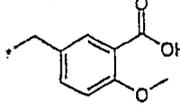
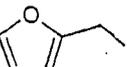
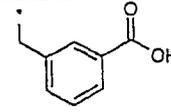
11	H	H			460,595
12	H	H			474,622
13	H	H			474,622
14	H	H			476,613
15	H	H			492,612
16	H	H			542,628
17	H	H			551,639
18	H	H			498,576
19	H	H			495,040
20	H	H			567,682
21	H	H			478,590
22	H	F			462,520
23	H	H			464,560
24	H	F			482,550

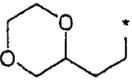
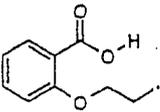
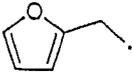
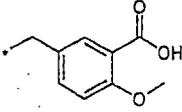
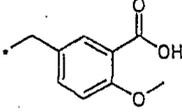
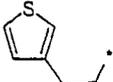
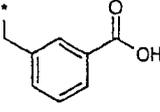
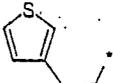
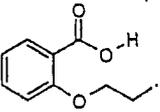
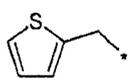
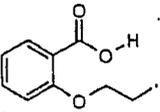
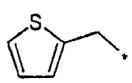
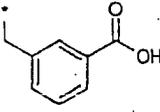
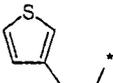
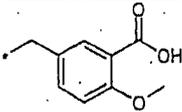
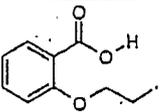
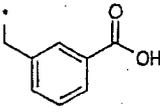
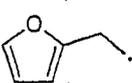
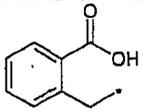
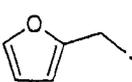
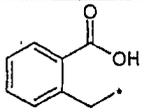
25	H	H			430,569
26	H	H			425,529
27	H	H			465,015
28	H	H			434,533
29	H	H			448,560
30	H	H			425,529
31	H	H			512,603
32	H	H			420,506
33	H	H			425,529
34	H	H			455,555
35	H	H			464,559
36	H	H			478,586

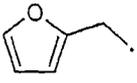
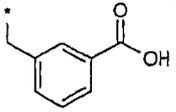
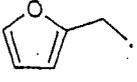
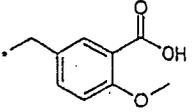
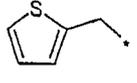
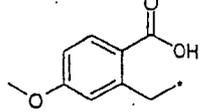
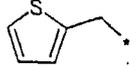
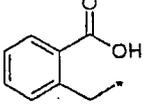
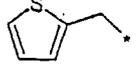
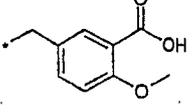
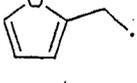
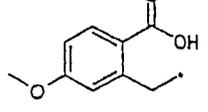
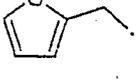
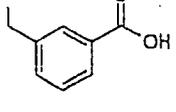
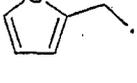
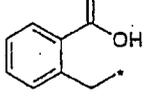
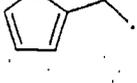
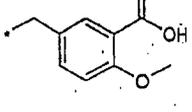
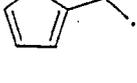
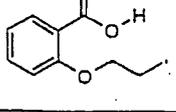
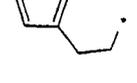
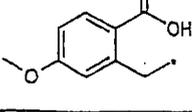
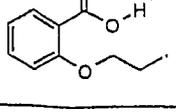
37	H	H			460,595
38	H	H			455,555
39	H	H			499,402
40	H	H			504,425
41	H	H			513,429
42	H	H			527,456
43	H	H			509,466
44	OMe	H			474,624
45	H	H			591,499
46	H	H			443,519
47	H	H			452,523
48	H	H			466,550

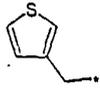
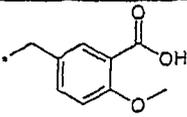
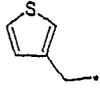
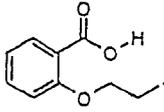
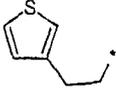
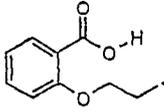
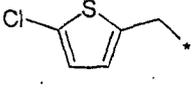
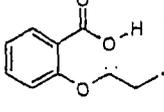
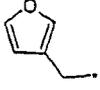
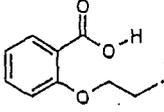
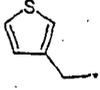
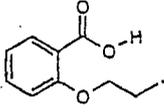
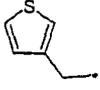
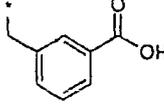
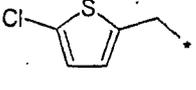
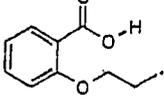
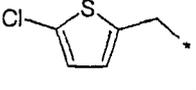
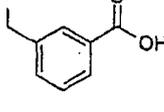
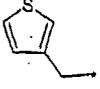
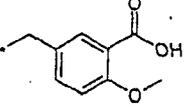
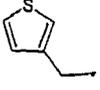
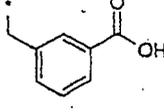
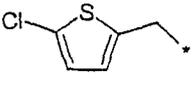
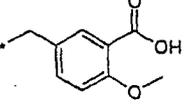
49	H	H			443,519
50	H	H			530,593
51	H	H			438,496
52	H	H			443,519
53	H	H			448,560
54	H	H			477,601
55	H	H			448,560
56	H	H			444,528
57	H	H			469,582
58	H	H			418,534
59	H	H			418,534

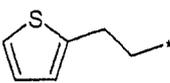
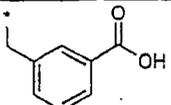
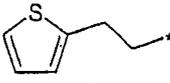
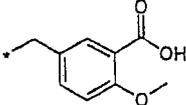
60	H	H			444,596
61	H	H			414,502
62	H	H			426,517
63	H	H			448,564
64	H	H			431,558
65	H	F			483,005
66	H	F			462,586
67	H	F			462,586
68	H	H			474,622
69	H	F			492,612
70	H	F			495,592
71	H	H			478,586

72	H	H			448,560
73	H	H			460,595
74	H	H			504,425
75	H	H			474,622
76	H	H			447,576
77	H	H			528,602
78	H	F			492,612
79	H	F			513,030
80	H	F			462,518
81	H	H			439,556
82	H	F			478,585
83	H	H			414,502

84	H	H			478,586
85	H	H			444,528
86	H	H			444,528
87	OMe	H			474,622
88	OMe	H			504,648
89	OMe	H			490,621
90	OMe	H			460,595
91	OMe	H			504,648
92	OMe	H			474,554
93	OMe	H			444,528
94	H	H			414,502
95	H	F			432,493

96	H	F			432,493
97	H	F			462,518
98	OMe	H			490,621
99	OMe	H			460,595
100	OMe	H			490,621
101	OMe	H			474,554
102	OMe	H			444,528
103	OMe	H			444,528
104	OMe	H			474,554
105	OMe	H			474,554
106	OMe	H			504,648
107	H	F			478,585

108	H	F			478,585
109	H	F			478,585
110	H	F			492,612
111	H	F			513,030
112	H	F			462,518
113	OMe	H			490,621
114	OMe	H			460,595
115	OMe	H			525,066
116	OMe	H			495,040
117	H	H			460,595
118	H	H			430,569
119	OMe	H			525,066

120	OMe	H			474,622
121	OMe	H			504,647

Das Zeichen (*) in den Strukturen zeigt nur den Bindungspunkt, es symbolisiert aber kein Kohlenstoffatom.

Beispiel 1

Darstellung von 2-{2-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

A. Darstellung von 3-(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol.

[0062] 30 g (0,26 mol) Indol wurden in einer Lösung von Kaliumhydroxid (77,6 g, 1,38 mol) in Methanol (692 ml) gelöst. 4-Piperidon-Monohydrat-Hydrochlorid (102,3 g, 0,66 mol) wurde in einer Portion zugegeben und die Mischung wurde für 5 h auf Rückfluß erhitzt. Kaliumchlorid fiel bei Abkühlung auf Raumtemperatur aus und wurde abfiltriert. Die flüssige Phase wurde konzentriert, bis nur noch ein Drittel der Flüssigkeit im Rundkolben zurückblieb. Der Feststoff, der sich während der Konzentration der flüssigen Phase bildete, wurde abfiltriert und gründlich mit Ethanol und schließlich mit Ethylether gewaschen. 31,9 g (63% Ausbeute) des Endproduktes wurden erhalten.

Schmelzpunkt = 183–185°C.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1H-indol

[0063] 19,03 g (0,096 mol) 3-(1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indol wurden in einem Parr-Apparat über 18 h bei 40 psi mit 2,2 g Pd/C 10% in 600 ml Methanol hydriert. Nach Standardaufarbeitung wurden 16,76 g (87% Ausbeute) des gewünschten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt = 210–212°C.

C. Darstellung von 2-(2-Chlor-ethoxy)-benzoesäuremethylester

[0064] 34 g (0,25 mol) Kaliumcarbonat wurden zu einer Lösung von 25 g (0,16 mol) Methylsalicylat in 250 ml Methylethylketon zugegeben. Diese Mischung wurde für 1 h unter Rückfluß gekocht, dann wurden 27,3 ml (0,35 mol) 1-Brom-2-chlorethan zugegeben und die Mischung wurde erneut auf Rückfluß gebracht. Vier Stunden später wurden weitere 34 g (0,25 mol) Kaliumcarbonat und weitere 16,3 ml (0,2 mol) 1-Brom-2-chlorethan zugegeben. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis die Reaktion beendet war. Die anorganischen Salze wurden abfiltriert und die flüssige Phase wurde mit demselben Volumen Hexan verdünnt. Diese organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Die Ausbeute in diesem Schritt war quantitativ und das Produkt war für den nächsten Syntheseschritt rein genug.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,86–3,90 (m, 5H), 4,28–4,33 (t, 2H), 6,96–7,09 (m, 2H), 7,43–7,51 (m, 1H), 7,78–7,83 (m, 1H).

D. Darstellung von 2-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester

[0065] 0,14 g (0,65 mmol) 2-(2-Chlor-ethoxy)-benzoesäuremethylester wurden zu einer Mischung von 0,1 g (0,5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol, 0,10 g (0,75 mmol) Kaliumcarbonat und 0,06 g (0,37 mmol) Kaliumiodid in 1,5 ml Isobutylmethylketon unter Stickstoffatmosphäre zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 1,5 ml Dichlormethan und 0,08 g (0,1 mmol) Polystyrolmethylisocyanat zugegeben und die Mischung wurde bei dieser Temperatur für 3 Stunden gerührt. Nach Filtrieren wurde die Lösung direkt auf eine 500 mg-Varian-SCX-Ionenaustauschsäule gegeben. Die Säulen wurden mit 5 ml Methanol gewaschen und das Produkt wurde mit 5 ml Methanol/Ammoniak 20:1 eluiert, was, nach Entfernung des Lösemittels bei verringertem Druck, 0,113 g (60% Ausbeute) 2-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester als ein gelbes Öl lieferte.

ESI/MS m/e = 379 [(M + 1)⁺, C₂₃ H₂₆ N₂ O₃]

E. Darstellung von 2-{2-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0066] 0,02 g (0,42 mmol) einer Dispersion von 60% NaH in Mineralöl wurden zu einer Lösung von 0,06 g (0,16 mmol) 2-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester, hergestellt in Schritt D, in 1 ml wasserfreiem DMF unter einer inerten Atmosphäre zugegeben. Nach Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur wurden 0,04 mg (0,24 mmol) 2-Brommethyl-[1,3]-dioxolan zugegeben und die Mischung wurde für 18 Stunden gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und die rohe Mischung wurde in 1 ml Ethanol gelöst. 0,1 ml 2N NaOH wurden zugegeben und die Mischung wurde bei 60°C für 3 Stunden gerührt. 0,1 ml 2N HCl wurden zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und die rohe Mischung wurde unter Verwendung einer 500 mg-Varian-C18-Chromatographiesäule gereinigt, was 0,040 g (56% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure lieferte.

Schmelzpunkt 139–141°C.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,90–2,10 (m, 4H), 2,58–2,72 (m, 2H), 2,90–2,98 (m, 3H), 3,20–3,24 (m, 2H), 3,76–3,80 (m, 4H), 4,25–4,27 (m, 2H), 4,41–4,45 (m, 2H), 5,09–5,13 (m, 1H), 7,00–7,12 (m, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,38–7,54 (m, 4H), 7,63–7,65 (d, 1H).

Beispiele 2–10, 17 und 20

[0067] Diese Beispiele wurden unter Befolgung des in Beispiel 1 (Schritte D und E) beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten und Ausbeuten sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3. Beispiele 2–10, 17 und 20

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
2	463	48 (36 mg)	92
3	456	19 (14 mg)	71
4	472	25 (19 mg)	96
5	489	10 (7 mg)	99
6	519	22 (18 mg)	92
7	-521	21 (32 mg)	72
8	461	17 (21 mg)	77
9	445	42 (50 mg)	96
10	476	32 (30 mg)	87
17	552	13 (14 mg)	76
20	568	52 (59 mg)	32

Beispiel 13

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0068] Zu einer Suspension von 30 g (0,15 mol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol und 28 ml (0,2 mol) in 185 ml wasserfreiem Dichlormethan wurden 17 ml (0,18 mol) Ethylchlorformiat tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur der Reaktion unter 20°C gehalten wurde. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde die rohe Mischung in 100 ml Wasser gegossen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, was 39 g (95% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

ESI/MS m/e = 272 [(M + 1)⁺, C₁₆H₂₀N₂O₂]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,16–1,23 (t, 2H), 1,41–1,65 (m, 2H), 1,92–1,99 (m, 2H), 2,90–2,98 (m, 3H), 3,99–4,10 (m, 4H), 6,95–7,10 (m, 3H), 7,31–7,34 (d, 1H), 7,53–7,57 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

B. Darstellung von 4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0069] Unter einer inerten Atmosphäre wurde eine Lösung von 6,9 g (0,025 mol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester in 25 ml wasserfreiem DMF tropfenweise zu einer Suspension zugegeben, die 1,2

g (0,030 mol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) in 70 ml wasserfreiem DMF enthielt. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 1 Stunde wurde eine Lösung von 6,2 g (0,03 mol) 2-Thiophen-3-yl-ethylmethansulfat in 15 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und dann bei 60°C für 3 Stunden erhitzt. Die rohe Mischung wurde in Wasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen und 10,3 g eines rohen Öls wurden erhalten. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 8,3 g (86% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

C. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol

[0070] Zu einer Lösung von 12,7 g (0,033 mol) 4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester in 10 ml Isopropanol wurde eine Lösung von 22 g Kaliumhydroxid in 220 ml Isopropanol zugegeben. Die rohe Mischung wurde für 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Lösemittel bei verringertem Druck abgezogen und die rohe Mischung wurde zwischen Toluol und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wurde nach Filtration unter verringertem Druck abgezogen, was 9,3 g (90% Ausbeute) eines Öls lieferte, das dem erwarteten Produkt entspricht.

D. Darstellung von 2-{2-(4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy}-benzoesäure

[0071] Eine Lösung von 1,5 g (0,007 mol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester (hergestellt in Beispiel 1, Teil C) in 5 ml Methylisobutylketon wurde zu einer Suspension von 2 g (0,065 mol) 3-Piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol und 1,8 g (0,013 mol) Kaliumcarbonat in 45 ml Methylisobutylketon zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h unter Rückfluß gekocht. Die rohe Mischung wurde filtriert, um anorganische Salze zu entfernen, und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, was 3,3 g eines rohen Öls lieferte. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 1,5 g (48% Ausbeute) 2-{2-(4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy}-benzoesäuremethylester lieferte. Dieser Ester wurde in einer Mischung aus 25 ml Methanol/THF 3:2 gelöst und mit 2N NaOH bei Raumtemperatur für 16 Stunden hydrolysiert. Die rohe Mischung wurde mit einer wäßrigen 2N HCl-Lösung neutralisiert und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der rohe Rückstand wurde mit Dichlormethan ausgefällt und dann mit Methanol umkristallisiert, was 1,3 g der erwarteten Säure lieferte.

Schmelzpunkt 165–167°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,75–2,07 (m, 4H), 2,54–2,65 (m, 2H), 2,77–3,00 (m, 3H), 3,00–3,13 (t, 2H), 3,14–3,30 (m, 2H), 4,25–4,39 (t, 2H), 4,39–4,55 (m, 2H), 5,20–5,40 (m, 1H), 6,93–7,29 (m, 7H), 7,33–7,59 (m, 4H), 7,59–7,67 (d, 1H).

Beispiele 11, 12, 14, 15 und 18

[0072] Diese Beispiele wurden unter Befolgung des in Beispiel 13 beschriebenen Verfahrens unter Verwendung eines geeigneten Methansulfonats oder Bromids in Teil B hergestellt. Die ESI/MS-Daten und Ausbeuten sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4. Beispiele 11, 12, 14, 15 und 18

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
11	461	11 (9 mg)	88
12	475	10 (2 mg)	92
14	477	33 (29 mg)	33
15	493	10 (9 mg)	95
18	499	10 (9 mg)	77

Beispiel 16

Darstellung von 2-[2-(4-(1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)ethoxy]benzoesäure

A. Darstellung von 4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0073] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 2,2 g (8,1 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 2,68 g (10 mmol) 5-(3-Brompropoxy)-benzo[1,3]dioxol. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,8 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

B. Darstellung von 1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0074] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,68 g (8,1 mmol) 4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl-piperidin-1-carbonsäureethylester.

C. Darstellung von 2-[2-(4-(1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl)piperidin-1-yl)ethoxy]benzoesäure

[0075] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 8,1 mmol 1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 2,3 g (11 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach der Standardaufarbeitung wurden 2,68 g der entsprechenden Säure erhalten. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 1,15 g (26% Ausbeute) der erwarteten Säure lieferte.

Schmelzpunkt 147–152°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,70–2,00 (m, 4H), 2,07–2,16 (m, 2H), 2,60–2,68 (m, 2H), 2,81–2,97 (m, 3H), 3,16–3,24 (m, 2H), 3,76–3,82 (m, 2H), 4,25–4,30 (t, 2H), 4,31–4,35 (m, 2H), 4,30–4,70 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,32–6,36 (dd, 1H), 6,62–6,63 (m, 1H), 6,78–6,80 (d, 1H), 6,96–7,13 (m, 4H), 7,21–7,24 (m, 1H), 7,36–7,40 (m, 2H), 7,51–7,54 (m, 1H), 7,63–7,66 (d, 1H)

Beispiel 19

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0076] Diese Verbindung wurde unter Befolgung von des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 3,5 g (13 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 1,9 ml (16 mmol) 2-Chlor-5-chlormethylthiophen. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,2 g (99% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

B. Darstellung von 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0077] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,21 g (13 mmol) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,19 g (97% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

C. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0078] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,21 g (13 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 3,6 g (17 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach der Standardaufarbeitung wurden 2,47 g der entsprechenden Säure erhalten. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 1,2 g (17% Ausbeute) der reinen Säure lieferte.

Schmelzpunkt 178–179°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,86–2,05 (m, 4H), 2,58–2,69 (m, 2H), 2,87–2,98 (m, 3H), 3,17–3,23 (m, 2H), 4,41–4,45 (m, 2H), 5,50 (s, 2H), 5,40–5,80 (m, 1H), 6,95–7,05 (m, 4H), 7,10–7,16 (m, 1H), 7,21–7,24 (m, 2H), 7,36–7,41 (m, 1H), 7,47–7,55 (m, 2H), 7,64–7,68 (d, 1H)

Beispiel 21

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0079] Eine Lösung von 2,75 g (7 mmol) 2-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester (hergestellt wie in Beispiel 1, Teil D) in 10 ml wasserfreiem DMF wurde zu einer Suspension von 0,36 g (9,1 mmol) NaH (60% Dispersion in Mineralöl) in 5 ml wasserfreiem DMF unter einer inerten Atmosphäre zugegeben. Nach Rühren für 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 1,1 ml (8,4 mmol) 2-(3-Chlorpropyl)-[1,3]dioxolan in 3 ml DMF zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der erhaltene Rückstand wurde mit 150 ml Ethanol aufgelöst und 6 ml einer wässrigen 2N NaOH-Lösung wurden zugegeben. Nach 12 h bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Die rohe Mischung wurde mit 50 ml Wasser aufgelöst und mit einer wässrigen 2N HCl-Lösung neutralisiert. Die rohe Mischung wurde mit Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 0,83 g (29% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte. Schmelzpunkt 147–149°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,50–1,56 (m, 2H), 1,75–1,86 (m, 2H), 1,89–1,97 (m, 4H), 2,61–2,69 (m, 2H), 2,79–2,99 (m, 3H), 3,21–3,24 (d, 2H), 3,70–3,75 (m, 2H), 3,82–3,87 (m, 2H), 4,13–4,17 (m, 2H), 4,42–4,46 (m, 2H), 4,76–4,80 (m, 1H), 5,00–5,40 (bs, 1H), 6,99–7,02 (m, 2H), 7,10–7,24 (m, 3H), 7,37–7,43 (m, 2H), 7,52–7,54 (d, 1H), 7,64–7,66 (d, 1H).

Beispiel 22

Darstellung von 2-{2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

A. Darstellung von 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0080] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teile A und B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1 g (7,4 mmol) 6-Fluorindol und 2,84 g (18,5 mmol) 4-Piperidon-Monohydrat-Hydrochlorid. In diesem Fall lief der Hydrierungsschritt für 1 Stunde bei 30 psi ab und der verwendete Katalysator war Platin(IV)-oxid. 0,640 g (51% Ausbeute) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol wurden erhalten. ESI/MS m/e = 219 [(M + 1)⁺, C₁₃ H₁₅ F N₂]

B. Darstellung von 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0081] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil A) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,4 g (20 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,2 g (90% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

C. Darstellung von 2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0082] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil A) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 5 Stunden erhalten, ausgehend von 5 g (17,2 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 3,2 g (20 mmol) 2-Brommethylfuran. Nach Standardaufarbeitung wurden 6,4 g (99% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

D. Darstellung von 6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0083] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 6,4 g (17,2 mmol) 4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,4 g (86% Ausbeute) 6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

E. Darstellung von 2-{2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0084] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2 g (6,5 mmol) 6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 1,5 g (7,1 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Flashchromatographie über Silicagel wurden 0,9 g (30% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten. Schmelzpunkt 174–175°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,83–1,95 (m, 4H), 2,58–2,66 (m, 2H), 2,79–2,94 (m, 3H), 3,16–3,22 (d, 2H),

4,00–4,40 (bs, 1H), 4,33–4,39 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,45–6,47 (m, 1H), 6,97–7,66 (m, 10H).

Beispiel 23

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0085] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 4 g (0,015 mol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 2,07 ml (0,018 mol) 2-(2-Bromethyl)-[1,3]-dioxolan. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,3 g 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

ESI/MS m/e = 373 [(M + 1)⁺, C₂₁ H₂₈ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,25–1,28 (t, 3H), 1,64–1,70 (m, 4H), 2,01–2,17 (m, 4H), 2,88–3,00 (m, 3H), 3,82–4,05 (m, 4H), 4,18–4,27 (m, 4H), 4,81–4,86 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,05–7,26 (m, 2H), 7,34–7,38 (d, 1H), 7,59–7,63 (d, 1H).

B. Darstellung von 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0086] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens erhalten, ausgehend von 5,3 g (0,015 mol) 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4 g (89% Ausbeute) 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

ESI/MS m/e = 301 [(M + 1)⁺, C₁₈ H₂₄ N₂ O₂]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,61–1,76 (m, 2H), 2,01–2,21 (m, 5H), 2,74–3,02 (m, 3H), 3,16–3,22 (m, 2H), 3,82–4,04 (m, 4H), 4,20–4,27 (t, 2H), 4,81–4,86 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,07–7,25 (m, 2H), 7,32–7,36 (d, 1H), 7,61–7,65 (d, 1H).

C. Darstellung von 2-(2-(4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoesäure

[0087] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3 g (0,01 mol) 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 2,8 g (0,013 mol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 1,86 g (40% Ausbeute) 2-(2-(4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoesäure lieferte.

Schmelzpunkt 118–120°C

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2,18–2,28 (m, 4H), 2,47–2,56 (m, 2H), 3,00–3,15 (m, 3H), 2,52–3,56 (m, 2H), 3,77–3,90 (m, 4H), 4,00–4,05 (m, 2H), 4,20–4,22 (t, 2H), 4,64–4,68 (m, 2H), 4,85–4,89 (m, 1H), 7,01–7,12 (m, 4H), 7,20–7,25 (t, 1H), 7,36–7,39 (d, 1H), 7,49–7,54 (t, 1H), 7,61–7,63 (d, 1H), 7,90–7,93 (d, 1H).

Beispiel 24

Darstellung von 2-(2-{4-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0088] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil A) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,4 g (1,83 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol, 0,2 ml (2,13 mmol) Ethylchlorformiat und 0,32 ml (2,13 mmol) Triethylamin. 0,32 g (60% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester wurden erhalten.

B. Darstellung von 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0089] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,37 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,081 g (0,45 mmol) 2-(2-Bromethyl)-[1,3]dioxolan. 0,170 g (quantitative Ausbeute) 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester wurden erhalten.

ESI/MS m/e = 391 [(M + 1)⁺, C₂₁ H₂₇ F N₂ O₄]

C. Darstellung von 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0090] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 170 g (0,448 mmol) 4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. 0,04 g (28% Ausbeute) 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol wurden erhalten.

ESI/MS m/e = 319 [(M + 1)⁺, C₁₈H₂₃F N₂O₂]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,60–1,74 (m, 2H), 1,99–2,18 (m, 5H), 2,73–2,95 (m, 3H), 3,16–3,22 (m, 2H), 3,82–4,04 (m, 4H), 4,12–4,20 (t, 2H), 4,80–4,85 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,99–7,05 (dd, 1H), 7,15–7,25 (m, 1H), 7,48–7,55 (dd, 1H).

D. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0091] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,04 g (0,11 mmol) 1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,03 g (0,15 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Reinigung über einer Varian-C18-Säule wurden 0,012 g (22% Ausbeute) erhalten.

Schmelzpunkt 150–151°C

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,94–2,04 (m, 6H), 2,61–2,64 (m, 2H), 2,89–2,98 (m, 3H), 3,20–3,23 (d, 2H), 3,78–3,95 (m, 4H), 4,15–4,19 (t, 2H), 4,41–4,44 (m, 2H), 4,77–4,80 (t, 1H), 5,47 (bs, 1H), 6,82–6,88 (t, 1H), 6,99–7,04 (t, 1H), 7,16–7,27 (m, 3H), 7,36–7,41 (t, 1H), 7,52–7,55 (d, 1H), 7,64–7,69 (t, 1H).

Beispiel 25

Darstellung von 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0092] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 4 g (15 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 30 ml einer frisch hergestellten 0,61M 2-Brommethylthiophen-Lösung in wasserfreiem Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,6 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol

[0093] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,6 g (15 mmol) 4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,35 g (98% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

C. Darstellung von 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0094] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,35 g (15 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol und 4,58 g (20 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach der Standardaufarbeitung wurden 3,3 g der entsprechenden Säure erhalten. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 0,64 g (10% Ausbeute) der reinen Säure lieferte.

Schmelzpunkt 228–229°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,55–1,79 (m, 2H), 1,87–1,97 (m, 2H), 2,10–2,22 (t, 2H), 2,73–2,81 (t, 1H), 2,90–2,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,92–7,01 (m, 2H), 7,07–7,13 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,36–7,57 (m, 5H), 7,83–7,86 (d, 1H), 7,92–7,94 (m, 1H).

Beispiel 26

Darstellung von 3-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0095] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 16 Stunden hergestellt, ausgehend von 11 g (40 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-car-

bonsäureethylester und 7,2 g (44 mol) 3-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid. Nach Standardaufarbeitung wurden 13 g eines rohen Öls erhalten. Dieses Rohmaterial wurde mit Ethylether ausgefällt, was 10,8 g (90% Ausbeute) eines weißen Feststoffes lieferte.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol

[0096] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 10,8 g (30 mmol) 4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 9,3 g eines rohen Öls erhalten. Das entsprechende Fumarat-Derivat wurde in Ethanol hergestellt, was 9,8 g eines weißen Feststoffes lieferte. Nach Behandlung mit wäßriger NaOH und Extraktion mit Ethylacetat wurden 5,3 g (62% Ausbeute) reines 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. 3-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0097] Eine Lösung, die 1,2 g (52 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan enthielt, wurde tropfenweise über einer Lösung von 1,5 g (5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol und 0,8 ml (55 mmol) Triethylamin in 35 ml wasserfreiem Dichlormethan zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 5 Stunden wurde die rohe Mischung mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 0,95 g (43% Ausbeute) 3-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester lieferte. Dieser Ester wurde in 15 ml Methanol gelöst und mit 1N NaOH bei Raumtemperatur für 12 Stunden hydrolysiert. Die rohe Mischung wurde mit 1N HCl neutralisiert und dann wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Der feste Rückstand wurde mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und die entsprechende Säure (0,6 g, 77% Ausbeute) wurde durch Filtration isoliert.

Schmelzpunkt 190–192°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,92–2,21 (m, 4H), 2,98–3,20 (m, 2H), 3,32–3,43 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,98–7,03 (t, 1H), 7,08–7,14 (t, 1H), 7,29–7,37 (m, 2H), 7,46–7,49 (d, 1H), 7,56–7,64 (m, 2H), 7,68–7,72 (d, 1H), 7,94–7,97 (d, 1H), 8,00–8,03 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,43–8,47 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Beispiel 27

Darstellung von 3-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0098] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 19 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,48 g (4,48 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 1,0 g (8,8 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silicagel gereinigt, was 0,29 g (14% Ausbeute der reinen Säure) lieferte.

Schmelzpunkt 232–234°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,91–2,09 (m, 4H), 2,88–3,20 (m, 2H), 3,22–3,36 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,93–7,03 (m, 3H), 7,09–7,12 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,50–7,66 (m, 3H), 7,84–7,86 (m, 1H), 7,99–8,01 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Beispiel 28

Darstellung von 3-[4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester

[0099] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol und 0,29 g (1,3 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Ionenaustauschreinigung wurden 0,276 g (79% Ausbeute) 3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester erhalten.

B. Darstellung von 3-[4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0100] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,046 g (0,13 mmol) 3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester und 0,019 ml (0,16 mmol) 2-(2-Bromethyl)-[1,3]dioxolan. Nach der beschriebenen Reinigung wurden 0,023 g

(40% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,64–1,75 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 2H), 1,99–2,06 (m, 2H), 2,12–2,19 (m, 2H), 2,72–2,80 (m, 1H), 2,90–2,94 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,72–3,80 (m, 2H), 3,87–3,93 (m, 2H), 4,11–4,21 (t, 2H), 4,75–4,78 (t, 2H), 6,99–7,00 (t, 1H), 7,08–7,14 (m, 2H), 7,35–7,46 (m, 2H), 7,54–7,56 (m, 2H), 7,83–7,85 (m, 2H), 7,93 (s, 2H).

Beispiele 29–33

[0101] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 28 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Beispiele 29–33

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
29	449	30 (18 mg)	92
30	426	21 (12 mg)	94
31	513	4 (3 mg)	78
32	421	65 (50 mg)	67
33	426	73 (50 mg)	65

Beispiel 34

Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester

[0102] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol und 0,34 g (1,3 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Ionenaustauschreinigung wurden 0,273 g (70% Ausbeute) 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0103] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,054 g (0,13 mmol) 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester und 0,029 mg (0,16 mmol) 3-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid. Nach der beschriebenen Reinigung wurden 0,007 g (11% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,61–1,72 (m, 2H), 1,87–1,95 (m, 2H), 2,04–2,11 (m, 2H), 2,70–2,78 (m, 1H), 2,88–2,92 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,86–6,89 (d, 1H), 6,96–7,33 (m, 6H), 7,43–7,46 (d, 1H), 7,55–7,58 (d, 1H), 8,43–8,45 (d, 1H), 8,51 (s, 1H).

Beispiele 35–39

[0104] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 34 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Beispiel 35–38

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
35	465	13 (7 mg)	90
36	479	12 (7 mg)	87
37	461	6 (4 mg)	84
38	456	46 (24 mg)	53

Beispiel 39

Darstellung von 4-Brom-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-Brom-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester

[0105] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-H-indol und 0,39 g (1,3 mmol) 4-Brom-3-brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Ionenaustauschreinigung wurden 0,196 g (46% Ausbeute) 4-Brom-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester erhalten.

B. Darstellung von 4-Brom-3-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0106] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,055 g (0,133 mol) 4-Brom-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester und 0,034 mg (0,16 mmol) 2-Brommethyl-[1,3]dioxolan. Nach der beschriebenen Reinigung wurden 0,021 g (32% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,62–1,74 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 2H), 2,19–2,23 (m, 2H), 2,74–2,82 (m, 1H), 2,93–3,00 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 4,23–4,25 (m, 2H), 5,08–5,12 (t, 1H), 6,95–7,00 (t, 1H), 7,07–7,15 (m, 2H), 7,41–7,69 (m, 4H), 7,98–8,00 (m, 1H).

Beispiele 40–45

[0107] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 39 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7. Beispiele 40–45

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
40	505	54 (46 mg)	99
41	514	46 (19 mg)	96
42	528	52 (22 mg)	97
43	510	72 (29 mg)	95
44	475	35 (14 mg)	66
45	592	65 (30 mg)	93

Beispiel 46

Darstellung von 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 2-Fluor-5-[4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäureethylester

[0108] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (1 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol und 0,33 g (1,3 mmol) 5-Brommethyl-2-fluorbenzoesäureethylester. Nach Ionenaustauschreinigung wurden 0,30 g (79% Ausbeute) 2-Fluor-5-[4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0109] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,63 g (0,17 mmol) 2-Fluor-5-[4-(1H-indol-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäureethylester und 0,035 mg (0,21 mmol) 3-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid. Nach der beschriebenen Reinigung wurden 0,053 g (71% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,67–1,77 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 2H), 2,09–2,17 (t, 2H), 2,73–2,81 (m, 1H), 2,88–2,93 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,95–7,10 (m, 3H), 7,24–7,35 (m, 2H), 7,43–7,46 (d, 1H), 7,54–7,61 (m, 4H), 8,42–8,45 (dd, 1H), 8,50–8,52 (m, 1H).

Beispiele 47–52

[0110] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 46 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8. Beispiele 47–52

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
47	453	21 (12 mg)	57
48	467	19 (12 mg)	65
49	444	51 (30 mg)	69
50	531	15 (10 mg)	72
51	439	42 (22 mg)	74
52	444	74 (58 mg)	60

Beispiel 53

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(Tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0111] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,26 mmol) 2-{2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäuremethylester und 0,067 g (0,37 mmol) frisch hergestelltem Tetrahydrofuran-3-yl-methyl-Methansulfonat. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,045 g (99% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,82–1,98 (m, 4H), 2,44–2,56 (m, 5H), 2,67–2,78 (m, 1H), 2,81–2,93 (m, 2H), 3,15–3,20 (m, 2H), 3,57–3,66 (m, 2H), 3,78–3,86 (m, 2H), 4,08–4,11 (m, 2H), 4,29–4,33 (m, 2H), 6,89–7,02 (m, 2H), 7,09–7,18 (m, 3H), 7,27–7,49 (m, 3H), 7,62–7,64 (d, 1H).

Beispiele 54–57

[0112] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 53 beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Methansulfonat oder Halogenid. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9. Beispiele 54–57

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1)] ⁺	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
54	478	10 (8 mg)	82
55	449	50 (58 mg)	80
56	445	23 (26 mg)	82
57	470	11 (14 mg)	64

Beispiel 58

Darstellung von 3-(4-[1-(Tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäure

[0113] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,28 mmol) 3-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester (Beispiel 28, Teil A) und 0,72 g (0,4 mmol) (Tetrahydrofuran-3-yl)-Methansulfonat. Nach Standardreinigung wurden 0,04 g (34% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,53–1,94 (m, 5H), 2,07–2,14 (t, 2H), 2,61–2,79 (m, 2H), 2,89–2,94 (m, 3H), 3,40–3,71 (m, 4H), 3,77–3,85 (m, 2H), 4,05–4,09 (d, 2H), 6,95–7,00 (t, 1H), 7,07–7,13 (m, 1H), 7,25–7,34 (m, 3H), 7,42–7,45 (d, 1H), 7,53–7,56 (d, 1H), 7,74–7,77 (d, 1H), 7,83–7,87 (m, 1H).

Beispiele 59–61

[0114] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 58 beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Methansulfonat oder Halogenid. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Tabelle 10. Beispiele 59–61

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
59	419	39 (46 mg)	85
60	445	17 (24 mg)	81
61	415	10 (9 mg)	63

Beispiel 62

Darstellung von 2-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure

A. Darstellung von 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäureethylester

[0115] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,5 g (2,5 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol und 0,65 g (3,25 mmol) 2-Brommethylnicotinsäureethylester. Nach der Standardreinigung wurden 0,84 g (92% Ausbeute) 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 2-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure

[0116] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,76 g (0,21 mmol) 2-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäureethylester und 0,04 g (0,25 mmol) 3-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid. Nach Standardreinigung wurden 0,040 g (45% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,65–1,79 (m, 2H), 1,99–2,10 (m, 2H), 2,55–2,76 (m, 2H), 2,89–2,96 (t, 1H), 3,08–3,12 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,98–7,12 (dt, 2H), 7,29–7,39 (m, 3H), 7,44–7,47 (d, 1H), 7,55–7,61 (m, 2H), 8,06–8,08 (d, 1H), 8,43–8,45 (m, 1H), 8,49–8,51 (m, 1H).

Beispiele 63–64

[0117] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 62 beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Methansulfonat oder Halogenid. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11. Beispiele 63–64

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
63	449	54 (50 mg)	51
64	432	21 (19 mg)	87

Beispiel 65

Darstellung von 3-[4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 3-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester

[0118] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,5 g (2,3 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,7 g (3 mmol) 3-Brommethylbenzoesäure. Nach der Standardreinigung wurden 0,842 g (93% Ausbeute) 3-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester erhalten.

din-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester erhalten.

B. Darstellung von 3-{4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)]-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0119] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,07 g (0,19 mmol) 3-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäuremethylester und 0,05 g (0,29 mmol) 2-Chlor-5-chlormethylthiophen. Nach Standardreinigung wurden 0,01 g (10% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 2,14–2,29 (m, 4H), 2,76–2,85 (m, 2H), 2,94–3,01 (m, 1H), 3,47–3,54 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,71–6,79 (m, 2H), 6,83–6,90 (dt, 1H), 6,97–7,03 (m, 2H), 7,48–7,56 (m, 2H), 7,75–7,78 (d, 1H), 8,09–8,12 (m, 2H), 8,15–8,19 (m, 1H).

Beispiele 66–67

[0120] Verbindungen 66 und 67 wurden unter Befolgung des in Beispiel 65 beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von dem geeigneten Methansulfonat oder Halogenid. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12. Beispiele 66–67

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
66	463	17 (15 mg)	67
67	463	15 (13 mg)	76

Beispiel 68

Darstellung von 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-thiophen-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

A. Darstellung von 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester

[0121] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,5 g (2,5 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,88 g (3,2 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardreinigung wurden 0,83 g (91% Ausbeute) 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-thiophen-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0122] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,07 g (0,18 mmol) 5-[4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester und 0,05 g (0,25 mmol) 2-Thiophen-2-ylethyl-Methansulfonat. Nach der Standardreinigung wurden 0,009 g (10% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Beispiele 69 und 70

A. Darstellung von 5-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester

[0123] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (2,2 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-yl-1H-indol und 0,8 g (2,9 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardreinigung wurden 0,91 g (100% Ausbeute) 5-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 5-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure und 5-{4-[6-Fluor-1-(2-morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

[0124] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,07 g (0,17 mmol) 5-[4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester.

zoensäureethylester.

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (erhaltene mg)	Reinheit %
69	493	17 (13 mg)	91
70	496	14 (12 mg)	75

Beispiel 71

Darstellung von 5-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-thyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0125] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,47 g (1,2 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,62 g (2,9 mmol) 2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl-methansulfonat. Die Reaktionsmischung wurde bei 40°C für 24 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung und -reinigung wurden 0,47 g (51% Ausbeute) 4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0126] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,47 g (1,2 mmol) 4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,2 g (53% Ausbeute) 1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 5-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

[0127] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,06 g (0,19 mmol) 1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,071 g (0,26 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardreinigung wurden 0,019 g (65% Ausbeute) erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,73–1,80 (m, 2H), 2,15–2,30 (m, 4H), 2,55–2,80 (m, 2H), 2,99–3,10 (m, 1H), 3,20–3,45 (m, 3H), 3,52–3,67 (m, 3H), 3,52–3,67 (m, 5H), 3,78–3,82 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,03–4,10 (m, 2H), 4,18–4,23 (t, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,99–7,10 (m, 2H), 7,17–7,22 (t, 1H), 7,30–7,35 (m, 1H), 7,56–7,58 (m, 3H), 8,03–8,08 (m, 1H).

Beispiel 72

Darstellung von 3-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0128] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 71 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,06 g (0,19 mmol) 1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,060 g (0,26 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardreinigung wurden 0,037 g (75% Ausbeute) erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,65–1,80 (m, 2H), 2,10–2,24 (m, 2H), 2,35–2,52 (m, 2H), 2,81–3,09 (m, 3H), 3,18–3,33 (m, 3H), 3,51–3,66 (m, 5H), 3,77–3,80 (m, 1H), 4,15–4,27 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,02–7,07 (t, 1H), 7,15–7,20 (t, 1H), 7,25–7,33 (m, 1H), 7,40–7,56 (m, 2H), 7,62–7,85 (m, 1H), 8,08–8,10 (d, 1H), 8,34 (s, 1H).

Beispiel 73

Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0129] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 25 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,90 g (0,065 mol) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol und 1,92 g (0,071 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardreinigung und Umkristallisation mit Ethanol 1,2 g (40% Ausbeute) der erwarteten Säure.

Schmelzpunkt 242–243°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,6–1,73 (m, 2H), 1,91–1,95 (d, 2H), 2,09–2,17 (t, 2H), 2,32–2,82 (m, 1H), 2,88–2,92 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,92–6,96 (m, 1H), 6,93–7,00 (m, 1H), 7,06–7,12 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,36–7,38 (dd, 1H), 7,42–7,46 (dd, 1H), 7,46–7,48 (m, 1H), 7,49–7,51 (m, 1H), 7,53–7,55 (m, 1H), 7,56–7,59 (m, 2H).

Beispiel 74

Darstellung von 4-Brom-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0130] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 11 g (40 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 8 g (48 mmol) 4-Chlormethylpyridin-Hydrochlorid, unter Rühren bei Raumtemperatur für 18 Stunden. Nach Standardaufarbeitung wurden 11,8 g (81% Ausbeute) 4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol

[0131] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 11,8 g (0,032 mmol) 4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Reinigung über das Fumarat-Derivat, wie beschrieben in Beispiel 26 (Teil B), wurden 6 g (64% Ausbeute) 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 4-Brom-3-[4-(1-piperidin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0132] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,5 g (50 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol und 1,7 g (55 mmol) 4-Brom-3-brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Ethylether wurden 1,7 g (68% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 167–168°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,66–1,77 (m, 2H), 1,91–2,02 (m, 2H), 2,25–2,33 (t, 2H), 2,80–2,97 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,98–7,10 (m, 4H), 7,31–7,33 (m, 2H), 7,59–7,62 (d, 1H), 7,68–7,81 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,45–8,48 (m, 2H).

Beispiel 75

Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0133] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1 g (3,2 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol und 1,15 g (4,2 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und -reinigung wurden 1,16 g (76% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 219–220°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,58–1,70 (m, 2H), 1,89–1,93 (d, 2H), 2,11–2,19 (t, 2H), 2,70–2,78 (m, 2H), 2,89–2,93 (d, 1H), 3,02–3,07 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,30–4,35 (m, 2H), 6,95–7,12 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,43–7,46 (m, 3H), 7,53–7,55 (d, 1H), 7,59 (s, 1H).

Beispiel 76

Darstellung von 3-[4-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0134] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 11 g (40 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 9 g (48 mmol) 4-(2-Chlorethyl)-morpholin-Hydrochlorid. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung und -reinigung wurden 13,5 g (88% Ausbeute) 4-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0135] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 13,5 g (35 mmol) 4-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 9,5 g (87% Ausbeute) 1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 3-{4-[1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0136] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,4 g (7,5 mmol) 1-(2-Morpholin-4-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 1,8 g (7,8 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und -reinigung wurden 0,75 g (22% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 186–191 °C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,91–2,10 (m, 4H), 2,42–2,51 (m, 4H), 2,66–2,82 (m, 4H), 3,16–3,26 (m, 3H), 3,54–3,58 (m, 4H), 4,15–4,26 (m, 4H), 6,96–7,00 (t, 1H), 7,09–7,14 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,42–7,45 (m, 2H), 7,54–7,64 (m, 2H), 7,84–7,86 (m, 1H), 7,95–7,98 (d, 1H), 8,11 (s, 1H).

Beispiel 77

Darstellung von 2-[2-(4-{1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-{1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0137] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 11 g (40 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 9,6 g (48 mmol) 5-(2-Chlorethoxy)-benzo[1,3]dioxol. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung und -reinigung wurden 10,5 g (60% Ausbeute) 4-{1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0138] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 12,5 g (0,028 mmol) 4-{1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 9 g (87% Ausbeute) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-[2-(4-(1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure

[0139] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,3 g (6,2 mmol) 1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 1,5 g (7,1 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Methanol wurden 1,6 g (49% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 123–125 °C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,85–2,06 (m, 4H), 2,61–2,69 (m, 2H), 2,89–2,98 (m, 3H), 3,16–3,24 (m, 2H), 4,17–4,21 (m, 2H), 4,42–4,49 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 6,30–6,33 (dd, 1H), 6,56–6,57 (m, 1H), 6,76–6,78 (d, 1H), 6,97–7,04 (m, 2H), 7,11–7,16 (t, 1H), 7,20–7,24 (m, 2H), 7,36–7,41 (m, 1H), 7,48–7,55 (m, 2H), 7,64–7,66 (d, 1H).

Beispiel 78

Darstellung von 5-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxy-benzoesäure

A. Darstellung von 4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0140] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4 g (13,8 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 24,

Teil A) und 3,3 g (16 mmol) 2-Thiophen-3-ylethyl-Methansulfonat. Die Reaktionsmischung wurde bei 60°C für 3 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,6 g (100% Ausbeute) 4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol

[0141] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,6 g (13,8 mmol) 4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,5 g (99% Ausbeute) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 5-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

[0142] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,3 g (6,9 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol und 2 g (7,5 mmol) 3-Brommethyl-4-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Methanol wurde 1 g (29% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 228–229°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,56–1,67 (m, 2H), 1,87–1,91 (m, 2H), 2,10–2,17 (t, 2H), 2,68–2,76 (m, 1H), 2,88–2,92 (d, 2H), 2,99–3,05 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,29–4,31 (m, 2H), 6,78–6,85 (m, 1H), 6,99–7,02 (dd, 1H), 7,07–7,10 (m, 2H), 7,16–7,19 (m, 1H), 7,28–7,32 (m, 2H), 7,38–7,49 (m, 2H), 7,51–7,54 (m, 1H), 7,58–7,59 (m, 1H).

Beispiel 79

Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0143] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,2 g (1,5 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 24, Teil A) und 1,1 ml (8,8 mmol) 2-Chlor-5-chlormethylthiophen. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 2,2 g (68% Ausbeute) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0144] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,4 g (10,4 mmol) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 2,4 g (67% Ausbeute) 1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 5-(4-[1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxybenzoesäure

[0145] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,4 g (6,9 mmol) 1-(5-Chlor-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 2 g (7,5 mmol) 3-Brommethyl-4-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,7 g (20% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 232–236°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,65–1,73 (m, 2H), 1,90–1,94 (d, 2H), 2,15–2,22 (t, 2H), 2,70–2,78 (m, 1H), 2,91–2,95 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,83–6,89 (t, 1H), 6,95–7,08 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,40–7,44 (m, 2H), 7,54–7,59 (m, 2H).

Beispiel 80

Darstellung von 5-[4-(6-Fluor-2-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0146] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4 g (13,8 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 24, Teil A) und 17 ml (16 mmol) einer frisch hergestellten 0,94M Lösung von 3-Brommethylfuran in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,3 g (99% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0147] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,3 g (13,7 mmol) 4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,5 g (86% Ausbeute) 6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 5-[4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

[0148] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,1 g (6,9 mmol) 6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 2 g (7,5 mmol) 3-Brommethyl-4-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,9 g (28% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 228–229°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,56–1,73 (m, 2H), 1,76–1,89 (m, 2H), 2,11–2,18 (m, 2H), 2,62–2,82 (m, 1H), 2,90–2,93 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,76–6,92 (m, 1H), 7,07–7,10 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38–7,43 (m, 2H), 7,46–7,59 (m, 3H), 7,72 (s, 1H).

Beispiel 81

Darstellung von 3-{4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0149] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 11 g (40 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 8,6 g (48 mmol) eines frisch hergestellten 2-Pyridin-2-yl-ethyl-Methansulfonats. Die Reaktionsmischung wurde bei 60°C für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,2 g (21% Ausbeute) 4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol

[0150] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 8,8 g (12,9 mmol) 4-[1-(2-Pyridin-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,4 g (87% Ausbeute) 3-Piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 3-{4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0151] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,4 g (11 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol und 2,7 g (11,5 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Dichlormethan/Methanol wurden 1,4 g (29% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 141–142°C

NMR(300 MHz, DMSO) δ = 1,55–1,72 (m, 2H), 1,86–1,90 (m, 2H), 2,11–2,19 (t, 2H), 2,69–2,74 (m, 1H), 2,88–2,92 (m, 2H), 3,15–3,20 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 4,45–4,50 (t, 2H), 6,94–7,24 (m, 5H), 7,37–7,67 (m, 5H), 7,83–7,86 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,51–8,54 (m, 1H).

Beispiel 82

Darstellung von 5-[4-(6-Fluor-2-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0152] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4 g (13,8 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 24, Teil A) und 16 ml (16 mmol) einer frisch hergestellten 1M Lösung von 2-Brommethylthiophen in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,42 g (100% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol

[0153] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 9,4 g (13,8 mmol) 4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 2,9 g (69% Ausbeute) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

[0154] Dieser Verbindung wurde Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,9 g (9,2 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol und 2,7 g (11,5 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 1,2 g (27% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 245–246°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1,60–1,68 (m, 2H), 1,89–1,93 (m, 2H), 2,10–2,18 (t, 2H), 2,65–2,80 (m, 1H), 2,89–2,93 (d, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,50 (s, 2H), 6,81–6,87 (m, 1H), 6,94–6,96 (m, 1H), 7,09–7,13 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,36–7,44 (m, 3H), 7,52–7,58 (m, 2H).

Beispiel 83

Darstellung von 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0155] Dieser Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 9,4 g (34,4 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 40 ml (40 mmol) einer frisch hergestellten 1M Lösung von 2-Brommethylfuran in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 13,2 g (100% Ausbeute) 4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0156] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 13,2 g (37 mmol) 4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurde 10,2 g (98% Ausbeute) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0157] Dieser Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,8 g (10 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 2,5 g (11 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 1,5 g (36% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 154–155°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,61–1,76 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 2H), 2,12–2,20 (t, 2H), 2,72–2,80 (m, 1H), 2,89–2,92 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,37–6,44 (m, 2H), 6,96–7,01 (m, 1H), 7,08–7,13 (m, 2H),

7,44–7,57 (m, 5H), 7,83–7,85 (m, 1H), 7,93 (s, 1H).

Beispiel 84

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0158] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,58 g (1,84 mmol) 1-(2-[1,4]Dioxan-2-ylethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indol (Beispiel 71, Teil B) und 0,51 g (2,30 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Flashchromatographie über Silicagel wurden 0,18 g (20% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 139–140°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,70–1,82 (m, 2H), 1,91–2,08 (m, 4H), 2,66–2,73 (m, 2H), 2,93–3,10 (m, 3H), 3,11–3,27 (m, 4H), 3,44–3,64 (m, 4H), 3,76–3,79 (m, 1H), 4,18–4,22 (m, 2H), 4,42–4,46 (m, 2H), 6,97–7,04 (m, 2H), 7,12–7,15 (m, 2H), 7,22–7,25 (m, 1H), 7,37–7,41 (m, 2H), 7,52–7,54 (d, 1H), 7,64–7,66 (d, 1H).

Beispiel 85

Darstellung von 5-[4-(-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

[0159] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,9 g (6,5 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol (Beispiel 83, Teil B) und 1,9 g (7,1 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach – Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Ethanol wurden 0,5 g (16% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 237–238°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,65–1,75 (m, 2H), 1,90–1,95 (m, 2H), 2,11–2,18 (t, 2H), 2,68–2,83 (m, 1H), 2,89–2,93 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,37–6,44 (m, 2H), 6,96–7,17 (m, 4H), 7,42–7,59 (m, 5H).

Beispiel 86

Darstellung von 5-[4-{1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0160] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4 g (13,7 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 16 ml (16 mmol) einer frisch hergestellten 1M Lösung von 3-Brommethylfuran in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,3 g (99% Ausbeute) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0161] Dieser Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 7,3 g (20 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,6 g (99% Ausbeute) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. 5-[4-{1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

[0162] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,9 g (6,5 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 1,9 g (7,1 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 1,2 g (42% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 253–255°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,61–1,78 (m, 2H), 1,91–1,95 (m, 2H), 2,08–2,12 (m, 2H), 2,72–2,82 (m, 1H), 2,91–2,94 (m, 2H), 3,52–3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,95–7,00 (t, 1H), 7,08–7,11 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,44–7,60 (m, 5H), 7,69 (s, 1H).

Beispiel 87

Darstellung von 3-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

A. Darstellung von 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0163] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1 (Teile A und B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,9 g (40 mmol) 5-Methoxyindol und 15,5 g (100 mmol) 4-Piperidon. In diesem Fall lief die Hydrierung für 24 Stunden bei 30 psi ab und der verwendete Katalysator war Platin(IV)-oxid. 6,8 g (7% Ausbeute) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol wurden erhalten.

B. Darstellung von 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0164] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil A) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,8 g (25 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol. Nach Standardaufarbeitung wurden 6,9 g (91% Ausbeute) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

C. Darstellung von 4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0165] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 8,7 g (28,6 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 6,9 g (33,4 mmol) 2-Thiophen-3-ylethyl-Methansulfonat. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt.

[0166] Nach Standardaufarbeitung wurden 6,7 g (57% Ausbeute) 4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

D. Darstellung von 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol

[0167] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 6,6 g (16 mmol) 4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,3 g (97% Ausbeute) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol erhalten.

E. Darstellung von 3-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0168] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,7 g (5 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol und 1,3 g (5,5 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,8 g (34% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 217–218°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,60–1,67 (m, 2H), 1,88–1,91 (m, 2H), 2,12–2,20 (t, 2H), 2,64–2,72 (m, 1H), 2,88–2,92 (m, 2H), 2,99–3,04 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,25–4,30 (m, 2H), 6,71–6,75 (m, 1H), 6,96–7,02 (m, 3H), 7,14–7,16 (m, 1H), 7,31–7,34 (d, 1H), 7,42–7,48 (m, 2H), 7,56–7,58 (d, 1H), 7,83–7,85 (d, 1H), 7,93 (s, 1H).

Beispiel 88

Darstellung von 2-(2-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0169] Dieser Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 87 (Teil E) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,7 g (5 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol und 1,2 g (5,5 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Flashchromatographie wurden 0,6 g (24% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 145–148°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,94–2,03 (m, 4H), 2,64–2,67 (m, 2H), 2,82–2,87 (m, 1H), 2,98–3,05 (m, 4H), 3,21–3,25 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,27–4,32 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,73–6,77 (dd, 1H), 6,99–7,04 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,19–7,22 (m, 2H), 7,33–7,37 (m, 2H), 7,40–7,51 (m, 1H), 7,533–7,58 (m, 1H)

Beispiel 89

Darstellung von 2-{2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0170] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 9,1 g (30 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 87, Teil B) und 50 ml (50 mmol) einer frisch hergestellten 1M Lösung von 2-Brommethylthiophen in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 7,7 g (65% Ausbeute) 4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol

[0171] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 7,7 g (19 mmol) 4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 5 g (81% Ausbeute) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-{2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0172] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,4 g (7,4 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol und 1,8 g (8 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 1,3 g (36% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 150–151 °C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,94–2,10 (m, 4H), 2,63–2,70 (m, 2H), 2,86–2,98 (m, 3H), 3,22–3,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,44–4,47 (m, 2H), 4,80–5,25 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,74–6,77 (dd, 1H), 6,93–7,24 (m, 6H), 7,35–7,41 (m, 2H), 7,50–7,53 (dd, 1H).

Beispiel 90

Darstellung von 3-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0173] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,4 g (7,4 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol (Beispiel 89, Teil C) und 1,9 g (8 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 1,4 g (41% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 185–186 °C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,60–1,76 (m, 2H), 1,91–1,95 (m, 2H), 2,16–2,23 (m, 2H), 2,70–2,78 (m, 1H), 2,91–2,94 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,47 (s, 2H), 6,72–6,76 (dd, 1H), 6,92–6,95 (m, 1H), 7,01–7,02 (m, 1H), 7,06–7,07 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,33–7,60 (m, 4H), 7,84–7,86 (d, 1H), 7,94 (s, 1H).

Beispiel 91

Darstellung von 2-Methoxy-5-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0174] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,95 g (5,7 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol (Beispiel 87, Teil E) und 1,7 g (6,2 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurde 1 g (35% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 229–230 °C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,55–1,66 (m, 2H), 1,87–1,92 (m, 2H), 2,08–2,16 (m, 2H), 2,53–2,74 (m, 1H), 2,87–2,91 (m, 2H), 2,99–3,04 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,25–4,30 (t, 2H), 6,72–6,75 (d, 1H), 6,96–7,01 (m, 3H), 7,07–7,10 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,32–7,34 (d, 1H), 7,42–7,45 (m, 3H), 7,58 (s, 1H).

Beispiel 92

Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0175] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 8 g (26,4 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (Beispiel 87, Teil B) und 30 ml (30 mmol) einer frisch hergestellten 1M Lösung von 3-Brommethylfuran in Ethylether. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurden 9,9 g (99% Ausbeute) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0176] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 9,9 g (25,8 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 7,5 g (94% Ausbeute) 1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0177] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,7 g (11,9 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 3 g (13,9 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,2 g (57% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt 153–154°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,86–2,02 (m, 4H), 2,63–2,69 (m, 2H), 2,79–2,99 (m, 3H), 3,21–3,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,43–4,47 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,73–6,76 (dd, 1H), 6,99–7,04 (t, 1H), 7,15–7,16 (m, 2H), 7,22–7,25 (d, 1H), 7,35–7,40 (m, 2H), 7,50–7,52 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Beispiel 93

Darstellung von 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0178] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,7 g (11,9 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol (Beispiel 92, Teil B) und 3 g (13 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 2,4 g (45% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten. In diesem Falle wurde ein p-Toluolsulfonatderivatsalz hergestellt, was 2,9 g eines weißen Feststoffes lieferte.

Schmelzpunkt 214–215°C

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,78–1,91 (m, 2H), 2,13–2,18 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,94–3,12 (m, 3H), 3,46–3,49 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,76–6,79 (dd, 1H), 7,10–7,18 (s, 4H), 7,39–7,66 (m, 6H), 7,79–7,81 (d, 1H), 8,04–8,06 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

Beispiel 94

Darstellung von 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0179] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (0,18 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol (Beispiel 83, Teil B) und 0,056 g (0,23 mmol) 2-Brommethylbenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung unter Verwendung einer C18-Chromatographiesäule wurden 0,014 g (19% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl₃) = 1,91–2,03 (m, 2H), 2,13–2,18 (m, 2H), 2,55–2,68 (m, 2H), 2,95–3,30 (m, 1H), 3,26–3,30 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 5,18 (m, 2H), 6,24–6,25 (d, 1H), 6,30–6,31 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08–7,13 (t, 1H), 7,20–7,50 (m, 6H), 7,54–7,56 (d, 1H), 8,19–8,22 (dd, 1H).

Beispiel 95

Darstellung von 2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0180] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1,0 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 2,7 ml (1,6 mmol) einer frisch hergestellten 0,61M Lösung von 2-Brommethylfuran in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,38 g (100% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0181] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,38 g (1,1 mmol) 4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,27 g (89% Ausbeute) 6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol.

C. Darstellung von 2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0182] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (0,17 mmol) und 0,054 g (0,22 mmol) 2-Brommethylbenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung unter Verwendung einer C18-Chromatographiesäule wurden 0,021 g (29% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl₃) = 1,95–2,04 (m, 2H), 2,18–2,22 (m, 2H), 2,72–2,88 (m, 3H), 3,37–3,41 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,27–6,28 (d, 1H), 6,31–6,33 (dd, 1H), 6,83–6,90 (td, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,07–7,11 (dd, 1H), 7,23–7,26 (d, 1H), 7,36–7,53 (m, 4H), 8,11–8,14 (dd, 1H).

Beispiele 96 und 97

[0183] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 95 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13. Beispiele 96–97

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (mg erhalten)	Reinheit %
96	433	10% (6 mg)	98
97	463	16% (13 mg)	100

Beispiel 98

Darstellung von 4-Methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0184] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,06 g (0,19 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol (Beispiel 89, Teil B) und 0,064 g (0,23 mmol) 2-Brommethyl-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung einer C18-Säule wurden 0,018 g (19% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,58–1,72 (m, 2H), 2,07–2,11 (m, 2H), 2,69–2,77 (t, 2H), 2,82–3,11 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,76–6,79 (dd, 1H), 6,92–6,99 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,35–7,05 (m, 2H), 7,88–7,91 (d, 1H).

Beispiele 99–100

[0185] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 98 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheit sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Tabelle 14. Beispiele 99–100

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (mg erhalten)	Reinheit %
99	461	47% (28 mg)	67
100	491	15% (14 mg)	77

Beispiel 101

Darstellung von 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0186] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,3 (1,0 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 2,11 ml (1,3 mmol) einer frisch hergestellten 0,6 M Lösung von 2-Brommethylfuran in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,38 g (100% Ausbeute) 4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0187] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,38 g (1,1 mmol) 4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,27 g (86% Ausbeute) 1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxybenzoesäure

[0188] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (0,17 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,057 g (0,22 mmol) 2-Brommethyl-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung einer C18-Säule wurden 0,029 g (36% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,64–1,75 (m, 2H), 2,07–2,12 (m, 2H), 2,75–2,83 (m, 2H), 2,88–3,00 (m, 1H), 3,12–3,16 (d, 2H), 3,76-(s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,37–6,43 (m, 2H), 6,76–6,80 (dd, 1H), 6,99–7,07 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,40–7,43 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,90–7,93 (s, 1H).

Beispiele 102–105

[0189] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 101 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Die ESI/MS-Daten, Ausbeuten und Reinheiten sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15. Beispiele 102–105

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Ausbeute % (mg erhalten)	Reinheit %
102	445	24% (18 mg)	85
103	445	38% (24 mg)	64
104	475	23% (18 mg)	98
105	475	18% (14 mg)	74

Beispiel 106

Darstellung von 4-Methoxy-2-{4-[4-methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure

[0190] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (0,16 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol (Beispiel 87, Teil D) und 0,054 g (0,21 mmol) 2-Brommethyl-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung durch Chromatographie unter Verwendung einer C18-Säule wurden 0,019 g (24% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,59–1,71 (m, 2H), 2,04–2,08 (m, 2H), 2,69–2,77 (m, 2H), 2,89–3,10 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,26–4,31 (t, 2H), 6,74–6,77 (dd, 1H), 6,97–7,01 (m, 3H), 7,04–7,05 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,15–7,18 (m, 1H), 7,34–7,37 (d, 1H), 7,43–7,45 (dd, 1H), 7,88–7,91 (d, 1H).

Beispiel 107

Darstellung von 2-{2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0191] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,33 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol (Beispiel 82, Teil B) und 0,092 g (0,42 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Die rohe Mischung wurde durch HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,86–2,10 (m, 4H), 2,73–2,80 (m, 2H), 2,90–2,99 (m, 1H), 3,05–3,12 (m, 2H), 3,30–3,34 (m, 2H), 4,40–4,48 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,83–6,90 (td, 1H), 6,95–6,98 (td, 1H), 7,00–7,05 (t, 1H), 7,14–7,15 (m, 1H), 7,21–7,26 (m, 2H), 7,39–7,44 (m, 3H), 7,55–7,58 (m, 1H), 7,64–7,69 (dd, 1H).

Beispiel 108

Darstellung von 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

Darstellung von 4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0192] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,01 g (0,34 mmol) 4-(6-Fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,77 ml (0,45 mmol) einer frisch hergestellten 0,58M Lösung von 3-Brommethylthiophen in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,13 g (100% Ausbeute) 4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol

[0193] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,13 g (0,34 mmol) 4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,12 g (99% Ausbeute) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

[0194] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,12 g (0,34 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol und 0,11 g (0,44 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Die rohe Mischung wurde durch HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,03–1,15 (m, 2H), 1,25–1,31 (m, 2H), 1,78–2,10 (m, 2H), 2,69–2,81 (m, 1H), 3,00–3,16 (m, 2H), 3,79–3,83 (m, 5H), 5,29 (s, 2H), 6,79–6,86 (t, 1H), 6,99–7,01 (d, 1H), 7,09–7,15 (m, 2H), 7,38–7,46 (m, 3H), 7,59–7,64 (m, 2H), 7,72 (s, 1H).

Beispiel 109

Darstellung von 2-{2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0195] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,98 g (0,31 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol (Beispiel 108, Teil B) und 0,09 g (0,40 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Die rohe Mischung wurde durch HPLC-MS unter Verwendung einer C18-Säule gereinigt.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,90–2,10 (m, 4H), 2,62–2,71 (m, 2H), 2,78–3,10 (m, 3H), 3,22–3,26 (d, 2H), 4,34–4,39 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,82–6,88 (t, 1H), 6,99–7,04 (m, 2H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,37–7,47 (m, 4H), 7,53–7,55 (d, 1H), 7,64–7,69 (dd, 1H).

Beispiel 110

Darstellung von 2-(2-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure

[0196] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,31 mmol) 6-Fluor-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol (Beispiel 78, Teil B) und 0,09 g (0,42 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäureethylester. Nach Reinigung durch HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule wurden 0,01 g (99% Reinheit) 2-(2-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,84–2,02 (m, 4H), 2,77–2,87 (m, 3H), 3,01–3,06 (t, 2H), 3,10–3,18 (m, 2H), 4,29–4,34 (t, 2H), 4,42–4,46 (m, 2H), 6,79–6,88 (td, 1H), 7,01–7,07 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,20–7,25 (m, 2H), 7,32–7,35 (dd, 1H), 7,41–7,47 (m, 2H), 7,57–7,65 (m, 2H).

Beispiele 111–112

[0197] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 110 beschriebenen Verfahrens unter Verwendung der geeigneten Halogenide hergestellt. Die ESI/MS-Daten und Reinheit sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Tabelle 16. Beispiele 111–112

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	mg erhalten	Reinheit %
111	514	6	99
112	463	10	97

Beispiel 113

Darstellung von 2-{2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0198] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des im Beispiel 3 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 4 g (13,2 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 2,65 g (15 mmol) 3-Brommethylthiophen. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,5 g (87% Ausbeute) 4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol

[0199] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,5 g (11,2 mmol) 4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,4 g (93% Ausbeute) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-{2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure

[0200] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,3 g (10 mmol) 5-Methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol und 2,6 g (12 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Umkristallisation mit Ethanol wurden 1,8 g (37% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,82–2,02 (m, 4H), 2,62–2,69 (t, 2H), 2,79–2,98 (m, 3H), 3,21–3,25 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,43–4,47 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,72–6,75 (dd, 1H), 6,97–7,04 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,22–7,25 (m, 2H), 7,37–7,38 (m, 3H), 7,40–7,46 (m, 1H), 7,50–7,53 (dd, 1H).

Beispiele 114–116

[0201] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 113 beschriebenen Verfahrens unter Verwendung von 0,3 mmol der geeigneten Indole und Halogenide hergestellt. Die rohen Mischungen wurden mit HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt. Die ESI/MS-Daten und Reinheit sind in Tabelle 17 zusammengefaßt.

Tabelle 17. Beispiele 114–116

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	mg erhalten	Reinheit %
114	461	3	100
115	526	7	98
116	496	3	100

Beispiel 117

Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0202] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,2 g (0,73 mmol) 4-(1H-Indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 1,64 ml (0,95 mmol) einer frisch hergestellten 0,6M Lösung von 3-Brommethylthiophen in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,27 g (100% Ausbeute) 4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol

[0203] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,27 g (0,73 mmol) 4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,22 g (100% Ausbeute) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0204] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,38 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol und 0,13 g (0,48 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Die rohe Mischung wurde mit HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt und 0,002 g (94% Reinheit) der erwarteten Säure wurden isoliert.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,06–1,31 (m, 4H), 1,98–2,18 (m, 2H), 2,60–2,78 (m, 1H), 2,85–2,99 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,89–4,05 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,96–7,00 (m, 2H), 7,05–7,18 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,43–7,49 (m, 2H), 7,63–7,78 (m, 3H).

Beispiel 118

Darstellung von 3-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure

[0205] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 117 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,38 mmol) 3-Piperidin-4-yl-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol und 0,1 g (0,48 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester. Die rohe Mischung wurde mit HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt und 0,005 g (98% Reinheit) der erwarteten Säure wurden isoliert.

Beispiel 119

Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

[0206] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil B) beschriebenen Verfahrens bei Raumtemperatur für 15 Stunden hergestellt, ausgehend von 0,1 g (0,33 mmol) 4-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,052 ml (0,43 mmol) 2-Chlor-5-chlormethylthiophen. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,06 g (44% Ausbeute) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol

[0207] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil C) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,06 g (0,15 mmol) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,05 g (89% Ausbeute) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol erhalten.

C. Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

[0208] Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 13 (Teil D) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,05 g (0,13 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indol und 0,05 g (0,18 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Die rohe Mischung wurde mit HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt und 0,002 g (99% Reinheit) der erwarteten Säure wurden isoliert.

NMR (300 MHz, DMSO) = 1,78–1,85 (m, 2H), 1,92–1,99 (m, 2H), 2,31–2,48 (m, 2H), 2,72–2,85 (m, 1H), 3,03–3,06 (m, 2H), 3,70–3,74 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 6,67–6,77 (m, 1H), 6,93–6,96 (m, 1H), 7,05–7,11 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,37–7,40 (d, 1H), 7,51–7,54 (d, 1H), 7,64 (s, 1H).

Beispiele 120–121

[0209] Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 119 beschriebenen Verfahrens mit den entsprechenden Halogeniden hergestellt. Die rohen Mischungen wurden mit Flashchromatographie unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt. Die ESI/MS-Daten und Reinheit sind in Tabelle 18 zusammengefaßt.

Tabelle 18. Beispiele 120–121

Beispiel	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	mg erhalten	Reinheit %
120	475	4 (12%)	80
121	505	5 (14%)	73

Beispiel 122

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Sirup

[0210] 1000 Flaschen (150 ml Volumen), die jeweils eine Lösung von 750 mg 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure enthielten, wurden wie folgt hergestellt:

2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure	750 g
Glycerin	15.000 g
hydriertes Riziniusöl-Ethylenoxid	1.500 g
Natriummethyl-p-hydroxybenzoat	240 g
Natriumpropyl-p-hydroxybenzoat	60 g
Natriumsaccharin	300 g
Geschmacksstoff	q.s.
Natriumhydroxid q.s.	pH = 4
entmineralisiertes Wasser q.s.	150 Liter

Verfahren:

[0211] Zu einer Lösung der Natriummethyl(und -propyl)-p-hydroxybenzoate und des Natriumsaccharins in 30 Litern entmineralisiertem Wasser wurde eine wäßrige Glycerinlösung und hydriertes Rizinusöl-Ethylenoxid zugegeben. Nach Rühren wurde die 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-ylethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure zugegeben und homogenisiert, um vollständige Auflösung zu erreichen. Danach wurde der Geschmacksstoff in die Lösung unter kräftigem Rühren eingemischt, und die Mischung wurde mit entmineralisiertem Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt.

[0212] Die resultierende Lösung wurde in 150 ml-Flaschen unter Verwendung einer geeigneten Füllmaschine abgefüllt.

Beispiel 123

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Kapseln

[0213] 50.000 Kapseln, die jeweils 50 mg 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure enthielten, wurden aus der folgenden Formulierung hergestellt:

2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure	2.500 g
Magnesiumstearat	225 g
sprühgetrocknete Lactose	18.350 g
quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	900 g
Natriumlaurylsulfat	450 g

Verfahren:

[0214] Die 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure, Natriumlaurylsulfat, Lactose und quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose wurden miteinander vermischt und durch ein Sieb mit einer Öffnung von 0,6 mm hindurchgegeben.

[0215] Das Magnesiumstearat wurde zugegeben und die Mischung in Gelatinekapseln geeigneter Größe verkapselt.

Beispiel 124

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Tabletten

[0216] 100.000 Tabletten, die jeweils 25 mg 2-{2-[4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure enthielten, wurden aus der folgenden Formulierung hergestellt:

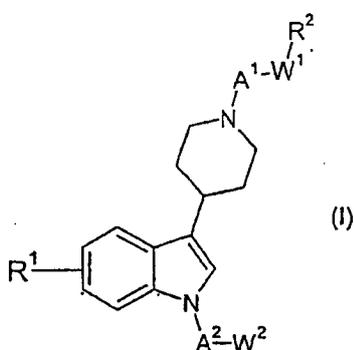
2-{2-[4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure	2.500 g
mikrokristalline Cellulose	1.650 g
sprühgetrocknete Lactose	9.620 g
Carboxymethylstärke	570 g
Natriumstearyl fumarat	80 g
kolloidales Siliciumdioxid	80 g

Verfahren:

[0217] Alle Pulver wurden durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6 mm hindurchgegeben. Sie wurden dann alle in einem geeigneten Mischer für 30 Minuten vermischt und zu 145 mg-Tabletten unter Verwendung von 6 mm-Scheiben und flach abgeschrägten Stempeln verpreßt. Die Desintegrationszeit der Tabletten betrug etwa 60 Sekunden.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I):



worin:

A¹ eine Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen- oder Hydroxyalkylengruppe darstellt;
A² eine Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen- oder eine Alkylenoxyalkylengruppe darstellt;
W¹ eine Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe darstellt, die unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Alkoxygruppen und/oder Alkylgruppen substituiert ist;
W² eine 3-10-gliedrige monocyclische oder bicyclische Gruppe darstellt, die 1-3 Heteroatome enthält, wobei die genannte Gruppe unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere Alkylgruppen, Alkoxygruppen und/oder Oxogruppen substituiert ist;
R¹ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Alkoxy- oder Methylaminogruppe darstellt; und
R² eine Carboxylgruppe darstellt;
und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Alkyl-, Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen-, Hydroxyalkyl- und Alkoxygruppen, die in Verbindung mit den Gruppen A¹, A², W¹, W² und R¹ genannt sind, bis zu 7 Kohlenstoffatome enthalten.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die Alkyl-, Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenthio-, Alkanoylen-, Hydroxyalkyl- und Alkoxygruppen, die in Verbindung mit den Gruppen A¹, A², W¹, W² und R¹ genannt sind, bis zu 5 Kohlenstoffatome enthalten.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei A¹ eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₅-Alkylenoxygruppe darstellt.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei A² eine C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₅-Alkanoylen-, C₂₋₅-Alkylenoxy-, C₂₋₅-Alkylenthio- oder C₂₋₅-Alkylenoxy-C₁₋₅-Alkyl-Gruppe darstellt.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei W¹ eine unsubstituierte Phenyl-, Furanyl- oder Pyridinylengruppe oder eine Phenylengruppe, die durch einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Fluoratomen, Chloratomen, Bromatomen, Methylgruppen und Methoxygruppen, substituiert ist, darstellt.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Heteroatom (die Heteroatome), das (die) in dem Substituenten W^2 enthalten ist (sind), aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt ist (sind).

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei W^2 eine Dioxolanyl-, Dioxanyl-, Pyrazolidinyl-, Isoindolinyl-, Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Imidazolyl-, Dihydrothiazolyl-, Benzothiazolyl-, Pyrrolidinyl-, Benzooxazolyl-, Benzothienyl-, Pyranyl-, Benzofuranlyl-, Isobenzylfuranlyl-, Chromenyl-, Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Isooxazolyl-, Furazanyl-, Isochromanyl-, Chromanyl-, Pyrrolinyl-, Imidazolidinyl-, Imidazolinyll-, Pyrazolinyl-, Piperidyl-, Piperazinyl-, Indolinyl-, Morpholinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Indolizinyll-, Isoindolyl-, Indolyl-, Indazolyl-, Chinazolinyll-, Isochinazolinyll-, Chinolyl-, Phthalazinyl-, Naphthyridinyl-, Chinoxalinyll-, Chinazolinyll- oder Cinnolinylgruppe darstellt, die unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Halogenatome, eine oder mehrere C_{1-7} -Alkylgruppen, C_{1-7} -Alkoxygruppen und/oder Oxogruppen substituiert ist.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei W^2 eine Dioxolanyl-, Dioxanyl-, Pyrazolidinyl-, Benzodioxolanyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Oxetanyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyrrolidinyl- oder Benzooxazolylgruppe darstellt, die unsubstituiert ist oder durch ein oder mehrere Fluoratome, Chloratome, Bromatome, eine oder mehrere C_{1-4} -Alkylgruppen, C_{1-4} -Alkoxygruppen und/oder Oxogruppen substituiert ist.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei R^1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Methylaminogruppe darstellt.

11. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, die ist:

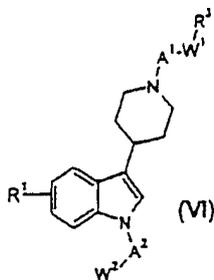
2-{2-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(Tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(3-Pyrrol-1-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(3-Thiophen-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[2-[2,5,5-Trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-ethyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-Oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-Thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[3-(Tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-butyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[4-(5-Methyl-2-oxo-benzooxazol-3-yl)-butyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 2-(2-(4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoesäure;
 2-{2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-[4-(1-Pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäure;
 3-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 5-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;

2-Methoxy-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 4-Brom-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 4-Brom-3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 4-Brom-3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 4-Brom-3-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 4-Brom-3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-ylmethyl)-4-brombenzoesäure;
 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-{4-[1-(2-[1,3]Dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-fluorbenzoesäure;
 5-{4-[1-(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-fluorbenzoesäure;
 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-(4-{1-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluorbenzoesäure;
 5-[4-(1-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure;
 2-Fluor-5-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(Tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 3-{4-[1-(Tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[1-(3-Methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[1-(2-Thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(1-Pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure;
 2-{4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-nicotinsäure;
 2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinsäure;
 3-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 3-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 5-{4-[6-Fluor-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 5-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 3-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 4-Brom-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-{4-[1-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 2-[2-(4-{1-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoesäure;
 5-{4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure;
 5-[4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 3-{4-[1-(2-Pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-(2-{4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 3-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 2-(2-{4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoesäure;
 2-{2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 3-(4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoesäure;
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoesäure;
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;

ylmethyl]-benzoesäure;

5-[4-(6-Fluor-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 4-Methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxybenzoesäure;
 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 2-[2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoesäure;
 4-Methoxy-2-(4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäure;
 2-[2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoesäure;
 5-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 2-[2-[4-(6-Fluor-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoesäure;
 2-(2-[4-[6-Fluor-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoesäure;
 2-(2-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-6-fluor-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoesäure;
 2-[2-[4-(6-Fluor-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoesäure;
 2-[2-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoesäure;
 3-[4-(5-Methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-(2-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoesäure;
 3-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 3-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 5-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure;
 3-[4-[5-Methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 2-Methoxy-5-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoesäure;
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert ist, wobei das Verfahren für Verbindungen der Formel (I), worin R² eine Carboxylgruppe ist, die Hydrolyse einer Verbindung der Formel (VI) umfasst:



worin A¹, A², W¹, W² und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und R³ eine -COOR⁴-Gruppe ist, worin R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe darstellt.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 und ein pharmazeutisch annehmbares Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 oder eine Zusammensetzung nach Anspruch 13 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

15. Verwendung einer Verbindung, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert ist, in der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung einer allergischen Störung oder Krankheit.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Medikament für die Behandlung von Bronchialasthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis oder Urticaria ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen