

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-513127

(P2004-513127A)

(43) 公表日 平成16年4月30日(2004.4.30)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04	C O 7 D 401/04	4 C O 6 3
A61K 31/454	A 6 1 K 31/454	4 C O 8 6
A61K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A61K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A61P 11/06	A 6 1 P 11/06	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 211 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2002-539348 (P2002-539348)	(71) 出願人	503053170
(86) (22) 出願日	平成13年10月26日 (2001.10.26)		アルミラル プロデスファルマ ソシエダ
(85) 翻訳文提出日	平成15年4月30日 (2003.4.30)		アノニマ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/012450		スペイン国, エー-08022 バルセロ
(87) 国際公開番号	W02002/036589		ナ, ロンダ デル ヘネラル ミトレ 1
(87) 国際公開日	平成14年5月10日 (2002.5.10)		51
(31) 優先権主張番号	200002615	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成12年10月31日 (2000.10.31)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	スペイン (ES)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬としてのインドリルピペリジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) のインドリルピペリジニル誘導体

(ここで、 A^1 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はヒドロキシアルキレン基を表し；

A^2 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はアルキレンオキシアルキレン基を表し；

W^1 はフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルコキシ基及び/又はアルキル基によって置換されたものを表し；

W^2 は1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換されているものを表し；

R^1 は水素又はハロゲン原子あるいはアルキル、アルコキシ又はメチルアミノ基を表し；

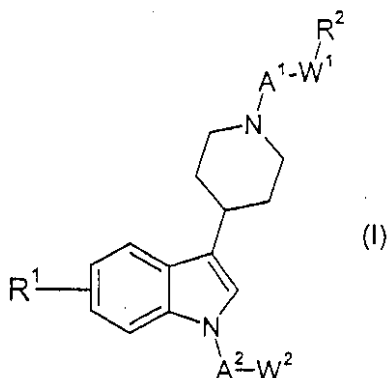
R^2 はカルボキシル基を表す) 及び医薬として許容されるその塩、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、並びに抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬としてのそれらの医学的な使用、に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



10

20

30

40

50

(ここで、 A^1 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はヒドロキシアルキレン基を表し；

A^2 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はアルキレンオキシアルキレン基を表し；

W^1 はフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは 1 又は複数のハロゲン原子、アルコキシ基及び / 又はアルキル基によって置換されたものを表し；

W^2 は 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 10 員の単環式又は二環式の基であって、置換されていないか、あるいは 1 又は複数のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び / 又はオキシ基によって置換されているものを表し；

R^1 は水素又はハロゲン原子あるいはアルキル、アルコキシ又はメチルアミノ基を表し；そして

R^2 はカルボキシル基を表す) 及び医薬として許容されるその塩。

【請求項 2】

A^1 が C_{1-3} アルキレン又は C_{1-5} アルキレンオキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A^2 が C_{1-5} アルキレン、 C_{1-5} アルカノイレン、 C_{2-5} アルキレンオキシ、 C_{2-5} アルキレンチオ又は C_{2-5} アルキレンオキシ - C_{1-5} アルキレン基を表す、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

W^1 が非置換のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基、あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基及びメトキシ基から選択された 1 又は 2 つの置換基によって置換されたフェニレン基を表す、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

置換基 W^2 に含まれるヘテロ原子が、酸素、硫黄及び窒素から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

W^2 が、非置換の、あるいは 1 又は複数のハロゲン原子、 C_{1-7} アルキル基、 C_{1-7} アルコキシ基及び / 又はオキシ基によって置換された、ジオキサニル、ジオキサニル、

ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンジルフラニル、クロメニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、イソクロマニル、クロマニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル又はシンノリニル基を表す、請求項 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

W^2 が、非置換の、あるいは 1 又は複数のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基及びノ又はオキソ基によって置換された、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基を表す、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^1 が水素、フッ素、塩素又は臭素原子あるいはメチル、メトキシ又はメチルアミノ基を表す、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

20

【表 1】

- 2- {2- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
- 2- {2- [4- (1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (3-ピロール-1-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸 10
- 2- (2- {4- [1- (3-チオフェン-2-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) 安息香酸
- 2- [2- (4- {1- [3- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
- 2- [2- (4- {1- [2- (2, 5, 5-トリメチル- [1, 3] ジオキサソラン-2-イル) -エチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
- 2- {2- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸 20
- 2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
- 2- {2- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ] -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸 30
- 2- [2- (4- {1- [3- (テトラヒドロフラン-2-イル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
- 2- (2- {4- [1- (4- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-ブチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
- 2- [2- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) エトキシ] 安息香酸

10

20

30

40

【表 2】

2-[2-(4-{1-[3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸	
2-{2-[4-(1-ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	10
2-[2-(4-{1-[4-(5-メチル-2-オキソベンゾオキサゾール-3-イル)ブチル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	
2-{2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	
2-(2-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸	20
3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-{4-[1-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
3-{4-[1-(2-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	
3-{4-[1-(3-[1, 3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸	30
3-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-安息香酸	
3-[4-(1-[1, 3]ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	
3-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸	40

【表 3】

2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

5-{4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸

5-[4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

10

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-[1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

4-プロモ-3-{4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸

20

4-プロモ-3-{4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸

4-プロモ-3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸

3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-4-プロモ-安息香酸

30

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

5-[4-[1-(2-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸

5-[4-[1-(3-[1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

40

【表 4】

5-(4-{1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-安息香酸

5-[4-(1-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸

2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-(2-[4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸

2-(2-[4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸

2-(2-[4-[1-(3-メチル-オキサタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸

2-[2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ]-安息香酸

2-(2-[4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ)-安息香酸

3-[4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-[4-[1-(3-メチル-オキサタン-3-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-[4-[1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸

2-[4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸

2-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸

3-[4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-6-フルオロ-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-[4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

3-[4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

2-メトキシ-5-[4-[1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸

10

20

30

40

【表 5】

5- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) 1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸

5- {4- [6-フルオロ-1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸

5- {4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸

10

3- {4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸

2-メトキシ-5- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸

4-プロモ-3- [4- (1-ピペリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸

2-メトキシ-5- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸

3- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸

20

2- [2- (4- {1- [2- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -エチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸

5- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸

5- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸

30

5- [4- (6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸

3- {4- [1- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸

5- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸

3- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸

2- (2- [4- [1- (2- [1, 4] ジオキサソ-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸

40

5- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸

【表 6】

- 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
- 3-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
- 2-(2-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸
- 2-{2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
- 3-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-メトキシ-5-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
- 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
- 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 3-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 5-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
- 4-メトキシ-2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-メトキシ-5-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-4-メトキシ-安息香酸
- 3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
- 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

10

20

30

40

【表 7】

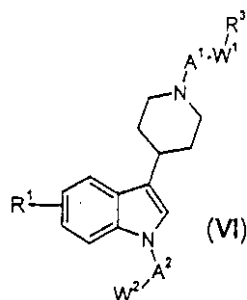
2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	
4-メトキシ-2- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	
5- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸	10
2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	
2- (2- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	
2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸	
2- {2- [4- (6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	20
2- {2- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸	
3- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸	
2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ) -安息香酸	
3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	30
2-メトキシ-5- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸	
3- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸	
5- {4- [1-5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸	
3- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	
2-メトキシ-5- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸	40

又は医薬として許容されるそれらの塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物を製造する方法であって、 R^2 がカルボキシル基である式 (I) の化合物の場合、式 (VI) の化合物

【化 2】



10

(ここで、 A^1 、 A^2 、 W^1 、 W^2 及び R^1 は請求項 1 で限定したとおりであり、そして R^3 は $-COOR^4$ 基 (ここで、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキル基を表す) である) の加水分解を含んで成る方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物及び医薬として許容される希釈剤又は担体を含んで成る医薬組成物。

20

【請求項 1 2】

ヒト又は動物の身体の処置方法における使用のための、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

アレルギー性障害又は疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 4】

医薬が気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎又は蕁麻疹の処置のためのものである、請求項 1 3 に記載の使用。

【請求項 1 5】

アレルギー性障害又は疾患を処置するための方法であって、そのような処置が必要なヒト又は動物の患者に対し、有効量の、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物又は請求項 1 1 に記載の組成物を投与することを含んで成る方法。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有し、且つ気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、皮膚病、蕁麻疹等の処置のための医薬として有用な新規インドリルピペリジン化合物に関する。

【0002】

本発明はまた、前記インドリルピペリジン化合物及び、有効量のインドリルピペリジン化合物を含んで成るアレルギー性疾患及び気管支喘息の処置に有用な医薬組成物を調製するための方法に関する。

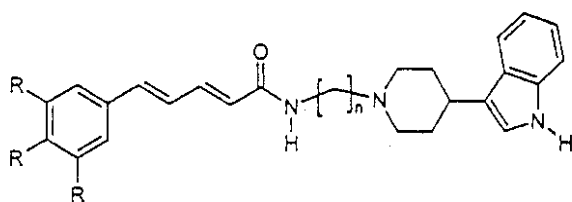
40

【0003】

インドリルピペリジンコアを含む複数の抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬が知られている。以下の式によって表されるインドリルピペリジン化合物の例 (ここで、 $R = H$ 、 OH 、 OR' 、そして $n = 2 \sim 6$) は、Arch. Pharma. 1996, 329 (1), 3-10 に記載されている。

【0004】

【化 3】



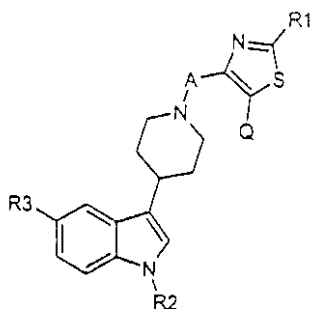
10

【0005】

更に、アレルギー性疾患の処置のために有用な化合物として、EP 224919 は以下の式によって表される例を開示している。

【0006】

【化4】



20

(ここで、 R^1 = 任意に置換されたアミノ； R^2 = H、低級アルキル又はアリール； R^3 = H、 NO_2 、任意に置換されたアミノ、OH又は低級アルコキシ；A = 低級アルキレン；Q = H又はハロゲン)。

30

【0007】

これらの化合物の多くは、アレルギー性喘息、鼻炎、結膜炎及び蕁麻疹を処置するために有用な抗アレルギー薬として特徴づけられている。

【0008】

現在の抗ヒスタミン薬は、安全性の観点から十分に満足のものとは言えず、そして、中枢神経系の不所望な進入、抗アセチルコリン作動性活性、心臓血管系に対する活性を媒介する、有害な反応、例えば眠気、鎮静作用、口渇症、散瞳、動悸及び不整脈に関する問題はなおも残されている。従って、臨床的な必要性が、鎮痛性及び心臓血管の副作用がほとんどない抗ヒスタミン薬及び抗アレルギー薬について存在している。

40

【0009】

本発明は、向上した抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有する新規インドリルピペリジン化合物を提供する。

【0010】

本発明はまた、親油性特性を欠くために、ほぼ完全に脳内に進入することができず、それ故に鎮痛性の二次的作用を欠いている新規インドリルピペリジン化合物を提供する。本発明の化合物は、低下した心臓血管の副作用を有するとともに解される。

【0011】

本発明の更なる目的は、前記化合物を調製するための方法を提供する。

50

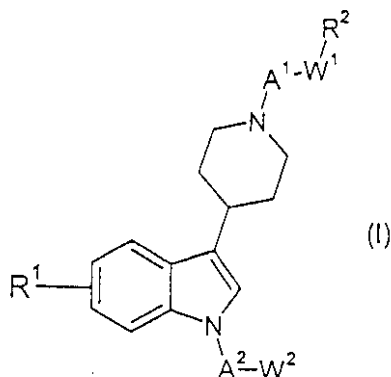
【0012】

更に別の目的として、有効量の前記化合物を含んで成る医薬組成物を提供することがある。

【0013】

本発明に従い、式(I)によって表されるインドリルピペリジン化合物

【化5】



10

20

(ここで、 A^1 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はヒドロキシアルキレン基を表し；

A^2 はアルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン又はアルキレンオキシアルキレン基を表し；

W^1 はフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルコキシ基及び/又はアルキル基によって置換されたものを表し；

W^2 は1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基であって、置換されていないか、あるいは1又は複数のハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基及び/又はオキシ基によって置換されているものを表し；

R^1 は水素又はハロゲン原子あるいはアルキル、アルコキシ又はメチルアミノ基を表し；

R^2 はカルボキシル基を表す)及び医薬として許容されるその塩が提供される。

30

【0014】

上記式(I)において、本発明の化合物における基 A^1 、 A^2 、 W^1 、 W^2 及び R^1 に関して言及したアルキル、アルキレン、アルキレンオキシ、アルキレンチオ、アルカノイレン、ヒドロキシアルキレン及びアルコキシ基は、分枝鎖又は直鎖であってもよく、そして好ましくは最大7個、そして特に最大5個の炭素原子を含む。

【0015】

上記式(I)において、基 W^2 に関して言及した、1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基は、飽和又は不飽和であってもよく、芳香族のものを含む。基 W^2 に関して言及した単環式又は二環式の基において、1、2又は3個のヘテロ原子が環状構造に含まれると解することもできる。好ましい基 W^2 において、1、2又は3個のヘテロ原子が、酸素、硫黄及び窒素から成る群から選択される。更に好ましい基 W^2 において、単環式又は二環式の基は5～9員を有し、特に単環式又は二環式の基は、5～6員を有する単環式の基又は9員を有する二環式の基である。

40

【0016】

上記式(I)において、基 W^1 及び W^2 に存在する任意の置換基の数を限定する「1又は複数」の表現は、1から数個の、置換される化学物質上の置換可能な位置を意味する。好

50

ましくは、本発明の化合物（ここで、 W^1 及び W^2 の基は置換基を含む）において、当該基は 1 ~ 3 個の置換基を有する。本発明の化合物において、基 W^1 及び W^2 に関して言及した置換基は、置換される化学物質上の、任意な置換可能な位置又は置換可能なものの組み合わせた位置にあってもよいと解されるべきである。フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基 W^1 は、互いに関連する置換可能な環の任意に組み合わせた位置、例えば 1, 2 ; 1, 3 ; 又は 1 ; 4 にある A^1 及び R^2 によって置換されうると解することができる。フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基 W^1 が更に置換されている本発明の化合物において、更なる置換基が、残りの環の位置のいずれかに結合してもよい。

【0017】

上記式 (I) において、置換基 R^1 は、インドリル核の 4, 5, 6 又は 7 位に結合してもよい。本発明の好ましい化合物において、 R^1 は、インドリル核の 5 又は 6 位に結合する。

10

【0018】

本発明の更なる特徴及び利点は、添付した例を考慮して読むことで、以下の好ましい化合物の記載から明らかとなるだろう。

【0019】

本発明の好ましい化合物において、 A^1 は、アルキレン又はアルキレンオキシ基、更に好ましくは C_{1-3} アルキレン、例えばメチレン、エチレン又はプロピレン基あるいは C_{1-5} アルキレンオキシ基、例えばメチレンオキシ、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、ブチレンオキシ又はペンチレンオキシ基を表す。

20

【0020】

本発明の好ましい化合物において、 A^2 は、 C_{1-5} アルキレン、 C_{1-5} アルカノイレン、 C_{2-5} アルキレンオキシ、 C_{2-5} アルキレンチオ又は C_{2-5} アルキレンオキシ - C_{1-5} アルキレン基を表す。本発明の更に好ましい化合物において、 A^2 はメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エタノイレン、プロパノイレン、ブタノイレン、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、ブチレンオキシ、エチレンチオ、プロブレンチオ、ブチレンチオ、エチレンオキシエチレン又はエチレンオキシメチレン基を表す。

【0021】

本発明の好ましい化合物において、 W^1 は、フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基であって、置換されていないか、あるいは 1 又は複数の、好ましくは 1 又は 2 の、フッ素、塩素又は臭素原子並びにメチル及びメトキシ基から選択される置換基によって置換されているものを表す。更に好ましくは、 W^1 は、非置換型フェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいはフッ素原子、臭素原子又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表す。最も好ましくは、 W^1 は、非置換型フェニレン又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表す。

30

【0022】

本発明の好ましい化合物において、 W^2 の定義において言及した 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、任意に置換された 3 ~ 10 員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンジルフラニル、クロメニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、イソクロマニル、クロマニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、モルホリニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル又はシンノリニル基である。更に好ましくは、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、任意に置換された 3 ~ 10 員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、イソインドリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒ

40

50

ドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基である。更に好ましくは、1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基は、ジオキサニル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジニル、ピロリジニル又はベンゾオキサゾリル基である。

【0023】

W² の定義において言及した1～3個のヘテロ原子を含む3～10員の単環式又は二環式の基が置換されている本発明の化合物において、1又は複数の置換基は、好ましくは独立してフッ素原子、塩素原子、臭素原子、C₁₋₇アルキル基、C₁₋₇アルコキシ基及びオキソ基から選択される。最も好ましくは、前記置換基は、塩素原子、C₁₋₄アルキル基、メトキシ基及びオキソ基から選択される。

10

【0024】

本発明の特に好ましい化合物において、W² の定義において言及した1～3個のヘテロ原子を含む、任意に置換された3～10員の単環式又は二環式の基、1又は2のヘテロ原子を含む5員環であり、当該環は置換されていないか、あるいはC₁₋₇アルキル基又は塩素原子によって置換されている。

【0025】

本発明の好ましい化合物において、R¹ は、水素、フッ素又は臭素原子あるいはメチル、メトキシ又はメチルアミノ基を表す。最も好ましくは、R¹ は、水素、フッ素原子又はメ

20

【0026】

式(I)の更に好ましい化合物は、A¹ がメチレン、エチレン又はエチレンオキシ基を表し；A² がメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、エチレンオキシ、プロピレンオキシ、エチレンオキシエチレン、エチレンオキシメチレン、エタノイレン、ブタノイレン又はプロピレンチオ(プロピルスルファニレン)基を表し；W¹ が、非置換型のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいは1又は複数のフッ素、臭素又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表し；W² が、(1,3)-ジオキサニル、(1,3)-ジオキサニル、2,5,5-トリメチル-[1,3]-ジオキサニル-2-イル、イソインドリル、1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドリニル、(1,3)-ベンゾジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、5-クロロチエニル、ピロリル、ピリジニル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、ジヒドロチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリジノイル、ベンゾオキサゾロニル、フタリミドイル、ベンゾオキサゾリル、2-オキソベンゾオキサゾリル又は5-メチル-2-オキソベンゾオキサゾリル基を表し；R¹ は、水素、フッ素原子又はメトキシ基、例えば水素原子又はフッ素原子を表し、そしてR² はカルボキシル基を表すもの、である。

30

【0027】

式(I)の更に好ましい化合物は、A¹ がメチレン、エチレン又はエチレンオキシ基を表し；、A² がメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン又はエチレンオキシ基を表し；W¹ が、非置換型のフェニレン、フラニレン又はピリジニレン基あるいは1又は複数のフッ素、臭素又はメトキシ基で置換されたフェニレン基を表し；W² が、(1,3)-ジオキサニル、(1,3)-ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、フラニル、チエニル、5-クロロチエニル、ピロリル又はピリジニル基を表し；R¹ が、水素、フッ素原子又はメトキシ基を表し、そしてR² がカルボキシル基を表すもの、である。

40

【0028】

式(I)によって表される本発明の化合物の医薬として許容される塩は、酸付加塩又はアルカリ付加塩であってもよい。酸付加塩の例は、鉍酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、及び有機酸塩、例えば酢酸塩、マレイ

50

ン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、及びp - トルエンスルホン酸塩を含む。アルカリ付加塩の例は、無機塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩並びに有機アルカリ塩、例えばエチレンジアミン、エタノールアミン、N, N - ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン及び塩基性アミノ酸塩を含む。

【0029】

上記式(I)によって表される本発明の化合物は、それらの不斉性に依存して鏡像異性体を、又はジアステレオマーを含んでもよい。単一の異性体又は異性体の混合物は本発明の範囲内にある。

【0030】

本発明の好ましいインドリルピペリジン化合物は、以下の化合物：

【表8】

1. 2- {2- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
2. 2- (2- {4- [1- (テトラヒドロピラン-2-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
3. 2- {2- [4- (1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
4. 2- (2- {4- [1- (3-ピロール-1-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
5. 2- (2- {4- [1- (3-チオフェン-2-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) 安息香酸
6. 2- [2- (4- {1- [3- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
7. 2- [2- (4- {1- [2- (2, 5, 5-トリメチル- [1, 3] ジオキササン-2-イル) -エチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
8. 2- {2- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
9. 2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
10. 2- (2- {4- [1- (2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
11. 2- {2- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
12. 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
13. 2- (2- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
14. 2- [2- (4- {1- [3- (テトラヒドロフラン-2-イル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
15. 2- (2- {4- [1- (4- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-ブチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
16. 2- [2- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) エトキシ] 安息香酸

10

20

30

40

17. 2- [2- (4- {1- [3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸
18. 2- {2- [4- (1-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
19. 2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
20. 2- [2- (4- {1- [4- (5-メチル-2-オキソ-ベンゾオキサゾール-3-イル) プチル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -安息香酸 10
21. 2- (2- {4- [1- (3- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} エトキシ) -安息香酸
22. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
23. 2- (2- {4- [1- (2- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
24. 2- (2- {4- [1- (2- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸 20
25. 3- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
26. 3- [4- (1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
27. 3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
28. 3- {4- [1- (2- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
29. 3- {4- [1- (3- [1, 3] ジオキソラン-2-イル-プロピル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 30
30. 3- [4- (1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
31. 3- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ) -プロピル] -1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イルメチル) -安息香酸
32. 3- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
33. 3- [4- (1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸 40

34. 2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
35. 5-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸
36. 5-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-メトキシ-安息香酸
37. 2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 10
38. 2-メトキシ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
39. 4-ブロモ-3-[4-(1-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
40. 4-ブロモ-3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
41. 4-ブロモ-3-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸 20
42. 4-ブロモ-3-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
43. 4-ブロモ-3-[4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
44. 2-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸
45. 3-(4-{1-[3-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル}-ピペリジン-1-イルメチル)-4-ブロモ-安息香酸 30
46. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
47. 5-{4-[1-(2-[1,3]ジオキサラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-フルオロ-安息香酸
48. 5-{4-[1-(3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-2-フルオロ-安息香酸
49. 2-フルオロ-5-[4-(1-ピリジン-4-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 40

【表 1 1】

50. 5- (4- {1- [3- (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルオキシ)-プロピル]-1H-インドール-3-イル} -ピペリジン-1-イルメチル)-2-フルオロ-安息香酸
51. 5- [4- (1- [1, 3] ジオキソラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル]-2-フルオロ-安息香酸
52. 2-フルオロ-5- [4- (1-ピリジン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
53. 2- (2- {4- [1- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸 10
54. 2- (2- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
55. 2- (2- {4- [1- (3-メチル-オキセタン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
56. 2- {2- [4- (1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
57. 2- (2- {4- [1- (2-ピリジン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
58. 3- {4- [1- (テトラヒドロフラン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 20
59. 3- {4- [1- (3-メチル-オキセタン-3-イルメチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
60. 3- {4- [1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
61. 3- [4- (1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
62. 2- [4- (1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -ニコチン酸
63. 2- {4- [1- (2-モルホリン-4-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -ニコチン酸 30
64. 2- [4- (1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -ニコチン酸
65. 3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
66. 3- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
67. 3- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
68. 2-メトキシ-5- {4- [1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 40

【表 1 2】

69. 5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸
70. 5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸
71. 5 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキサソ - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸
72. 3 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキサソ - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸
73. 2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸
74. 4 - ブロモ - 3 - [4 - (1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸
75. 2 - メトキシ - 5 - {4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸
76. 3 - {4 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸
77. 2 - [2 - (4 - {1 - [2 - (ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル} - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸
78. 5 - {4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸
79. 5 - {4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸
80. 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸
81. 3 - {4 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 安息香酸
82. 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸
83. 3 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸
84. 2 - (2 - {4 - [1 - (2 - [1, 4] ジオキサソ - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸
85. 5 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸

10

20

30

40

【表 13】

86. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-
ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
87. 3-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1
H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
88. 2-(2-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)
-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル]-エトキシ-安息香酸
89. 2-[2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-
インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ]-安息香酸 10
90. 3-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
91. 2-メトキシ-5-[4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル
-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル]-安
息香酸
92. 2-{2-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-イン
ドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸
93. 3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール
-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
94. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-
ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 20
95. 2-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール
-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
96. 3-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール
-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
97. 5-[4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール
-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸
98. 4-メトキシ-2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル
-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
99. 2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸 30
100. 2-メトキシ-5-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチ
ル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
101. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-4-メトキシ-安息香酸
102. 3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
103. 2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸
104. 5-[4-(1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インド
ール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸 40

【表 1 4】

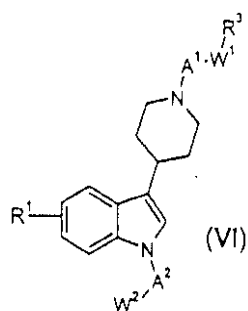
105. 2- {2- [4- (1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
106. 4-メトキシ-2- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
107. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
108. 5- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -2-メトキシ-安息香酸 10
109. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
110. 2- (2- {4- [6-フルオロ-1- (2-チオフェン-3-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
111. 2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -6-フルオロ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
112. 2- {2- [4- (6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸 20
113. 2- {2- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イル] -エトキシ} -安息香酸
114. 3- [4- (5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
115. 2- (2- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イル} -エトキシ) -安息香酸
116. 3- {4- [1- (5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
117. 2-メトキシ-5- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸 30
118. 3- [4- (1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル] -安息香酸
119. 5- {4- [1-5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル) -5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -ピペリジン-1-イルメチル} -2-メトキシ-安息香酸
120. 3- {4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸
121. 2-メトキシ-5- [4- [5-メトキシ-1- (2-チオフェン-2-イル-エチル) -1H-インドール-3-イル] -ピペリジン-1-イルメチル} -安息香酸 40

を含む。

【0031】

本発明の別の態様に従い、式(I)によって表される化合物を調製する方法であって、式(VI)の化合物

【化6】



10

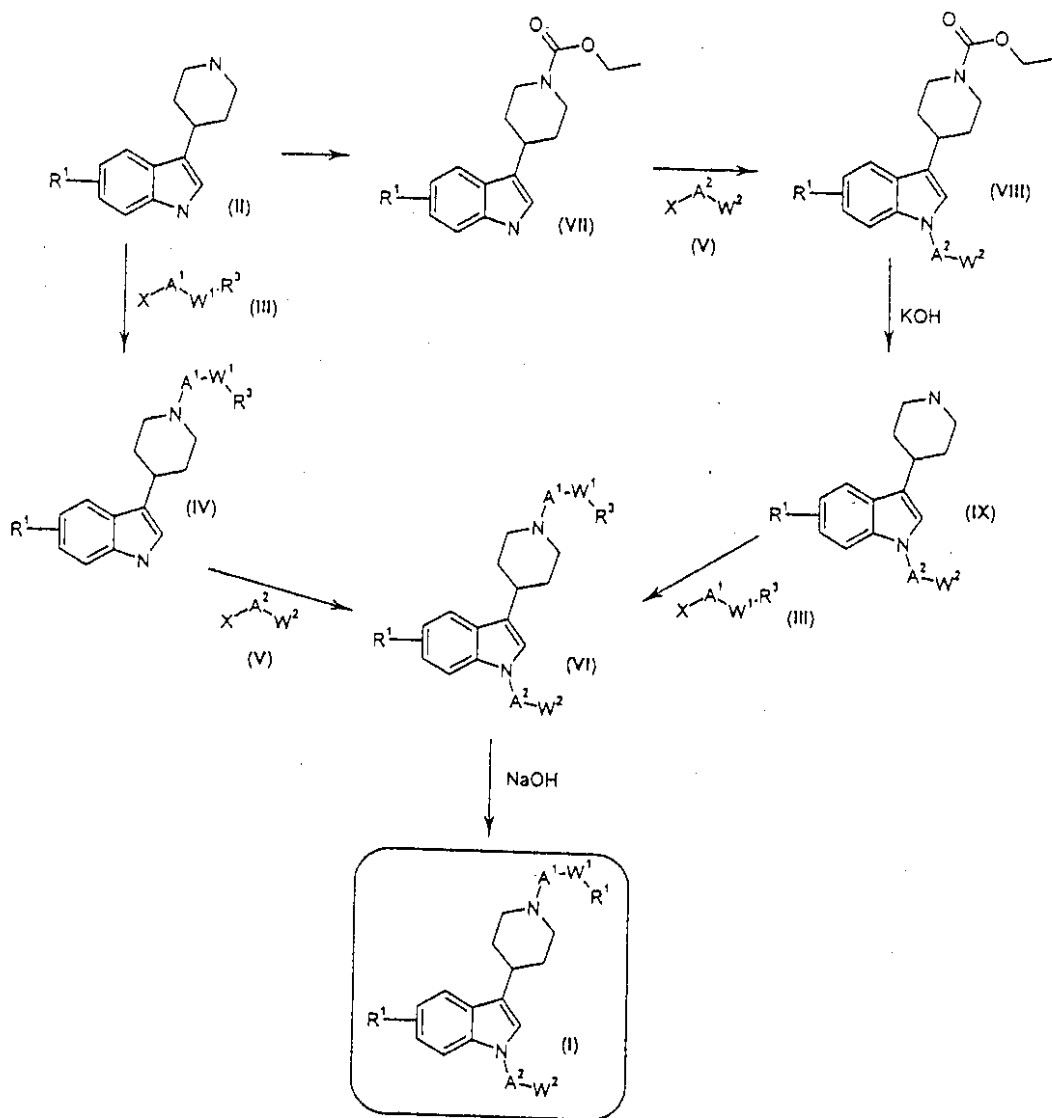
(ここで、 A^1 、 A^2 、 W^1 、 W^2 及び R^1 は上文で定義したとおりであり、そして R^3 は $-COOR^4$ 基(ここで、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキル基を表す)である)の加水分解を含んで成る方法が提供される。

【0032】

式(I)によって表される本発明の新規インドリルピペリジン化合物は、スキーム1に従い調製されることがあり、好ましくはそれに従い調製される。

20

【化7】



スキーム 1

10

20

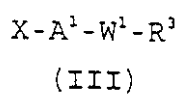
30

【0033】

一般構造 (II) のピペリジン誘導体 (ここで、 R^1 は上文で定義したとおりである) は、一般式 (III)

【化8】

40



(ここで、 A^1 及び W^1 は上文で定義したとおりであり、そして R^3 は $-COOR^4$ 基 (ここで、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキル基である) であり、そして X は脱離基、例えば塩素原

50

子又は臭素原子、あるいはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基である)の反応性中間体でアルキル化される。

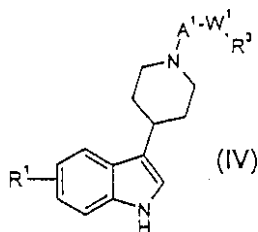
【0034】

当該反応は、好ましくは、不活性な有機溶媒、例えばトルエン、ジオキサン又はメチルイソブチルケトン中で、80 ~ 140 の温度で、且つ無機性塩基、例えば炭酸又は炭酸水素のアルカリ金属塩の存在下で実施される。

【0035】

当該反応において、一般式(IV)の相当するアルキル化産物が形成する：

【化9】



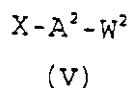
10

20

【0036】

化合物(IV)は、一般式(V)：

【化10】



30

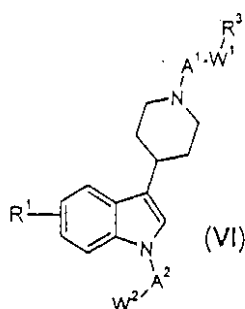
(ここで、Xは脱離基、例えば塩素又は臭素原子、又はメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基であり、そしてA²及びW²は上文で定義したとおりである)の反応性のある中間体によるインドールの窒素上でアルキル化される。

【0037】

当該反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はエチルエーテル中で、0 ~ 80 の温度で、無機性塩基、例えば水素化ナトリウム又はナトリウムアミドの存在下で実施される。当該反応において、一般式(VI)の相当するアルキル化産物が形成される(ここで、R¹、R³、W²、A¹及びA²は上文で定義したとおりである)。

40

【化11】



10

【0038】

通常、過剰の上記試薬が、完全な反応を保証するために両方のアルキル化で適用される。そのような場合、ポリマー、例えばメチルイソシアネートポリスチレン及び/又は3-(3-メルカプトフェニル)-プロパンアミドメチルポリスチレンが、過剰な試薬と反応するために都合よく添加されることもある。ポリマーが結合した試薬が使用された反応からの上記産物の単離は、減圧下での濾過だけを要求して大幅に単純化される。これらの反応由来の産物は、適当な吸着剤、例えばVarian SCX、又はVarian C18を用いる固相抽出によって精製されてもよい。

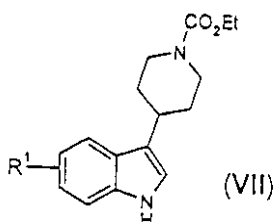
20

【0039】

異なる経路(スキーム1を参照のこと)に従い、化合物(II)のピペリジンが、適当な保護基によって、例えばカルバミン酸塩部分(カルバミン酸エチルを例示のために示す)を形成することによって、その反応性のあるピペリジンの窒素原子において保護され、一般構造(VII)(ここで、R¹は上文で定義したとおりである)の化合物が与えられる。この反応は、好ましくは、溶媒として塩化メチレン又はクロロホルム中で、トリエチルアミン及びクロロギ酸エチルの存在下で、-20 ~ 30 の温度で実施される。

【化12】

30

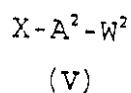


40

【0040】

化合物(VII)は、一般式(V)

【化13】

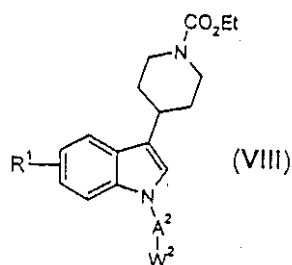


(ここで、Xは脱離基、例えば塩素又は臭素原子、あるいはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基であり、そしてA²及びW²は上文で定義したとおりである)の反応性のある中間体を用いてインドール上でアルキル化される。 10

【0041】

この反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン又はエチルエーテル中で、0 ~ 80 の温度で、無機性塩基、例えば水素化ナトリウム又はナトリウムアミドの存在下で実施される。当該反応において、一般式(VIII)の相当するアルキル化産物が形成される(ここで、R¹、W²及びA²は上文で定義したとおりである)。

【化14】



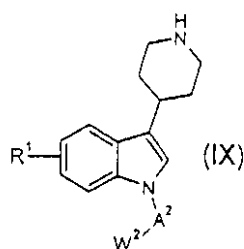
20

30

【0042】

化合物(VIII)は、これまでの段階で選択された保護基にとって、適当な方法で脱保護される。例示したカルバミン酸塩の基の場合、これは、過剰な水酸化ナトリウム又はカリウムの存在下で、アルコール性溶媒、例えばエタノール、イソプロパノール又はn-ブタノール中で、80 ~ 180 の温度で沸騰させることによって行うことができる。無機酸、例えば塩酸又は硫酸による更なる中和は、一般構造(IX)(ここで、R¹、A²及びW²は上文で定義したとおりである)の化合物をもたらす。

【化15】



10

【0043】

一般式 (I I I) の反応性中間体による化合物 (I X) の更なるアルキル化は、一般構造 (V I)

【化16】



20

(III)

((ここで、 R^1 , A^1 , A^2 , W^1 及び W^2 は上文で定義したとおりであり、そして R^3 は $-COOR^4$ 基 (ここで、 R^4 は $C_1 - C_4$ アルキル基である)) であり、そして X は脱離基、例えば塩素又は臭素原子、あるいはメタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸又はベンゼンスルホン酸基である) の化合物を与える。当該反応は、好ましくは、不活性有機溶媒、例えばトルエン、ジオキサン又はメチルイソブチルケトン中で、80 ~ 140 の温度で、無機性塩基、例えば炭酸又は炭酸水素のアルカリ金属塩の存在下で実施される。

30

【0044】

一般式 (V I) (ここで、 R^3 はアルキルエステルである) の化合物は、水酸化ナトリウム又はカリウムで処理され、そして無機酸、例えば塩酸又は硫酸による更なる中和が、式 (I) (ここで、 R^2 はカルボン酸である) の相当するインドール誘導体を提供する。当該反応は、好ましくは、溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン又は上記溶媒のうちの1つの水性混合物中で、その沸点で実施される。

【0045】

時には、本発明の化合物は、予備的 H P L C - M S によって精製される。これらの場合、Gilson - Termoquest H P L C - M S が、C - 18 予備的カラム (5 μ m , 1 x 5 cm , Waters) 及び移動相として水 / ギ酸 0 . 1 % を用いて使用される。

40

【0046】

式 (I I) のピペリジン誘導体は、文献 (J . Med . Chem . 1992 , 35 , 4813 - 4822) に開示されているように、4 - ピペリドンから調製されてもよい。一般式 (I I I) の反応性中間体は市販されており、又はそれらは上記文献に開示されているように調製されることもあり、あるいはそれらの調製物は本発明の含まれる。

【0047】

更に、本発明の範囲に含まれるものには、活性成分として、一般式 (I) の少なくとも 1

50

つのインドリルピペリジン誘導体、又はそれらの薬理的に許容される塩を、医薬として許容される担体又は希釈剤と一緒に含んで成る医薬組成物である。好ましくは、当該組成物は、経口、又は非経口投与に適した形態で生成される。

【0048】

本発明の組成物を形成するために、1又は複数の活性化合物、あるいはそれらの塩と混合される医薬として許容される担体又は希釈剤は、「本質的に」周知なものであり、そして使用する実際の賦形剤は、「特に」当該組成物の意図する投与方法に依存する。本発明の組成物は、好ましくは、経口投与に適合される。この場合、経口投与のための組成物は、錠剤、カプセル、発泡性の顆粒又は液体の調製物、例えばエリキシル、シロップ又は懸濁液の形態であって、本発明の1又は複数の化合物を含む形態をとってもよく、そのような調製物は当業界で周知の方法によって生成することができる。

10

【0049】

当該組成物の調製に使用されうる希釈剤は、所望により活性成分が着色剤又は香料と一緒に混合される、液体及び固体の希釈剤を含む。錠剤又はカプセルは、0.2 ~ 500 mg、好ましくは0.5 ~ 100 mgの活性成分又は等量の医薬として許容されるそれらの塩を都合よく含んでもよい。当該化合物は、徐放特性を生み出すために当業界で公知の適当な天然又は合成ポリマーでコーティングされた小丸剤に取り込むか、又は同様の特性を生み出すために錠剤にポリマーを取り込んでもよい。

【0050】

経口目的に適合された液体組成物は、溶液又は懸濁液の形態で存在してもよい。当該溶液は、シロップを形成するために、例えば、スクロース又はソルビトールと会合したインドリルピペリジン誘導体の酸付加塩の水溶液であってもよい。当該懸濁液は、不溶性又はマイクロカプセル型の本発明の活性化合物を、懸濁剤又は香料と一緒にした水又は他の他の医薬として許容される液体と会合して含んで成っていてもよい。

20

【0051】

非経口注射のための組成物は、インドリルピペリジン誘導体の可溶性塩から調製されることがあり、これは凍結乾燥されていても、されていなくてもよく、そして水又は適当な非経口注射液で溶解されていてもよい。

【0052】

ヒトの治療において、一般式(I)の化合物の投与量は、処置の所望な効果及び期間に依存し、成人の投与量は一般に一日当たり0.2 mg ~ 500 mgであり、そして好ましくは一日当たり0.5 mg ~ 100 mgである。通常、医師は、処置される患者の年齢及び体重を考慮して投与計画を決定する。

30

【0053】

薬理作用

以下の例は、本発明の化合物の優れた薬理活性を証明する。(1)ヒスタミン-H₁受容体結合アッセイ、(2)抗アレルギー性活性のモニタリングによる、ラットにおけるヒスタミン誘導型皮膚血管透過性、(3)脳内への進入度のモニタリングによる、マウスにおけるH₁ ex vivo結合研究、(4)心臓血管作用のモニタリングによる、意識のある拘束されていない高血圧のラットにおける血圧及び心拍の測定、の結果を以下のように得た。

40

【0054】

(1)ヒスタミンH₁受容体結合アッセイ

ヒスタミンH₁受容体に対する結合は、これまでに説明されているように(Chang et al., 1979)、モルモットの小脳膜において実施された。要約すると、当該膜の懸濁液(160 µg/ml)を、30分で0.7 nM [³H]-メピラミン及び異なる濃度の試験化合物と一緒に、250 µlの最終的な量でインキュベートした。結合反応は、インキュベーションから30分後に濾過することによって終了し、そして結合した放射能を決定した。結合の比は、10 µMのプロメタジンの存在下で測定した。上記受容体に対する各試験化合物の親和性は、少なくとも6つの異なる濃度の、二つ一組の試験を用

50

いることによって決定した。IC₅₀値は、DEC AXPコンピュータ上でのSASの使用による非線形回帰によって得られた。

【表15】

表1. ヒスタミン-H₁ 受容体結合アッセイ

化合物	受容体H ₁ に対する結合 (IC ₅₀ , nM)
セチリジン	226
フェキソフェナジン	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

10

20

30

【表16】

化合物	受容体H ₁ に対する結合 (IC ₅₀ , nM)
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

10

20

30

40

50

【0055】

我々の結果は、本発明の化合物が、H₁受容体についての、参照化合物に非常に類似する親和性を有することを示す。

【0056】

(2) ラットにおけるヒスタミン誘導型皮膚血管透過性

雄のWisterラット(180~210g)を、前記試験化合物又は担体を用いて経口から処置した。1, 4, 8及び24時間後、当該ラットをすぐにエーテルで麻酔した。皮膚反応が、背中への50µlのヒスタミン(100µg/ml)の皮膚内注射、それに続く3ml/kgのエバンスブルー(5mg/ml)の静脈内注射によって誘導され、ここで、これらはともに生理食塩水に溶解した。60分後、当該ラットは頸椎脱臼によって殺され、そして背中中の皮膚を取り除いた。丘疹の直径(ミリメートル)を二方向で測定し、そして面積を計算した。結果は、担体で処置した群と比較した所定の投与量での障害の%で示す。

【0057】

例22, 23, 24, 73, 75, 78, 79, 80, 82, 85及び86で開示した化合物は、投与から4時間後に、1mg/kgの用量で50%超のヒスタミン誘導型皮膚血

管透過性の阻害を示す。同一の実験条件において、セチリジンは7%の阻害を示し、一方、フェキソフェナジンが無視できる阻害を示す。

【0058】

(3) マウスにおける H_1 ex vivo の結合研究

本アッセイは、本質的に Leysen 等によって説明されたものを、以下のように変更して実施した。一晚絶食した雄性のスイスアルピノマウス (21 ± 2 g) を異なる投与量の試験化合物 (10 ml / kg, 経口) を経口処置し、そして90分後に殺した。全脳を摘出し、そして10mlの氷冷した 0.05 M Na^+ / K^+ リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でホモジェナイズした。ホモジェネートの1mlのアリコートをして3回1組で、 $[^3H]$ -メピラミン (2 nMの終濃度、 27 Ci / mmol, Amersham) と一緒に、30分40 でインキュベートした。膜に結合した $[^3H]$ -メピラミンを、グラスファイバーフィルター (Whatman GF/B) 上での減圧下での即時的な濾過、それに続く 10 μ Mの冷却したメピラミンを含む5mlの冷却した緩衝液による3回の迅速なすすぎの後に決定した。当該フィルターに結合した放射能は、液体シンチレーション分光法によって決定した。非特異的な結合は、前記動物を 30 mg / kg のマレイン酸クロルフェニラミンで経口処置することによって決定した。担体 (メチルセルロース 0.5 % 及び tween 0.1 %) で処置したマウスは、全結合を決定するために使用した。結果は、所定の用量の試験化合物での特異的結合の%として表す。

10

【0059】

本発明の化合物は、血液脳関門を通過する浸透をほとんど又は全く示さない。

20

【0060】

(4) 意識のある拘束されていない高血圧のラットにおける血圧及び心拍の測定 成体で雄性の自然発症高血圧ラット (SHR) は、腸骨の分岐のすぐ上の腹大動脈内に血圧センサーを埋め込むために手術した。麻酔からの回復後、ラットは高周波受信機上に配置されたケージの中で個々に飼育された。アモキシシリン (15 mg / kg, 筋肉内、手術後) を感染を防ぐために投与した。動脈圧及び心拍を Dataquest V システム (Data Science, St. Paul, MN) によって記録し、そして解析した。前記動物を、全記録期間中 $12:12$ 時間の明暗サイクルで維持した。「任意に」水を与えながらの絶食から18時間後、前記動物は経口から薬物を受け、そしてその後食餌を与えられた。血液力学の記録を、薬物投与の4時間前から開始し、そしてその後最大24時間まで、15分ごとに採った。各記録は10秒間続けられ、そしてこの期間内の全てのサイクルの血液力学的な値を平均化した。全ての前記動物が全ての処置を受け、7日間のウォッシュアウト期間の後、基準線の値までの完全な回復が確認された。平均動脈圧及び心拍に対する処置の作用は、一元配置分散分析 (ANOVA) により決定した。 0.05 未満のP値は、統計学的に有意とみなした。

30

【0061】

本発明の化合物は、 $3 \sim 30$ mg / kg の用量では血圧及び心拍に対する効果をほとんど又は全く有さない。

【0062】

上述の結果から、本発明の化合物が、優れた抗ヒスタミン活性及び抗アレルギー活性を有することが理解される。本発明の化合物は、低下した心血管及び中枢神経系の副作用を有し、それ故に様々なアレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹に有用である。本発明は、それ故に様々なアレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹を処置するための方法であって、有効量の式 (I) の化合物をそのような処置が必要なヒト又は動物の患者に対し投与する段階を含んで成る方法を提供する。本発明はまた、アレルギー疾患、例えば気管支喘息、鼻炎、結膜炎、皮膚炎及び蕁麻疹の処置のための薬物の製造における式 (I) の化合物の使用を提供する。

40

【0063】

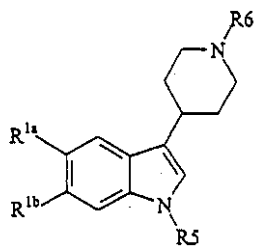
本発明は、以下の実施例によって更に例示される。これらの実施例は、例示目的のみで示され、そして限定するものと解されるべきではない。

50

【 0 0 6 4 】

【 表 1 7 】

表 2. 例のリスト



例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

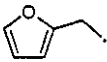
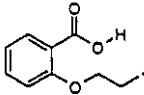

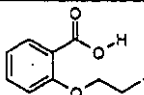

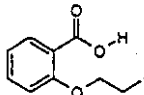
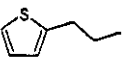
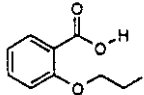
10

20

30

40

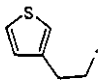
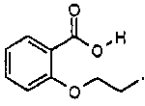
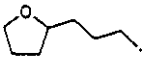
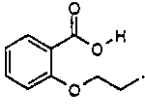
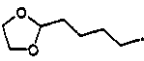
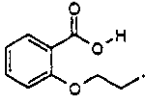
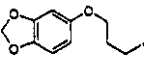
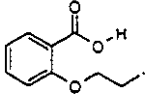
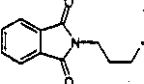
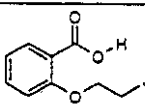
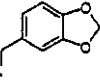
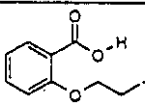
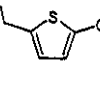
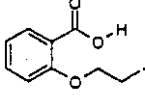
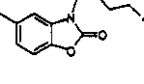
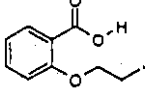
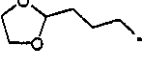
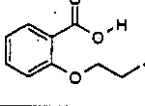
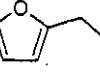
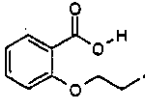
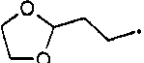
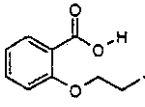
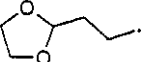
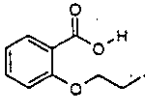
【 表 1 8 】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
9	H	H			444,530
10	H	H			475,585
11	H	H			460,595
12	H	H			474,622

10

20

【表 19】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

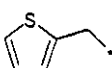
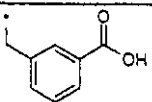
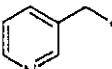
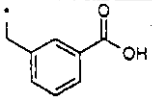
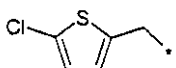
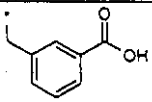
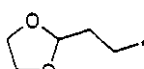
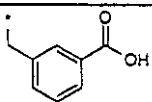
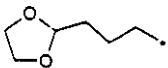
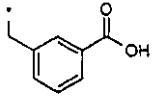
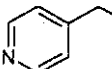
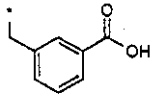
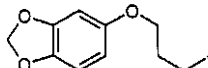
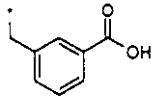
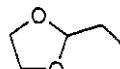
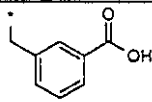
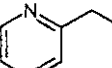
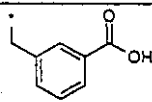
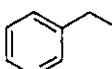
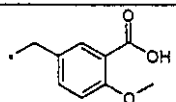
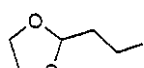
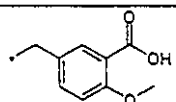
10

20

30

40

【表 20】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

10

20

30

40

【表 2 1】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

10

20

30

40

【表 2 2】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

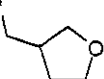
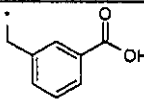
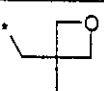
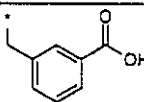
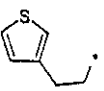
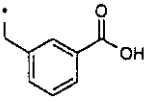
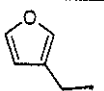
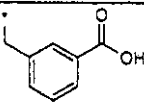
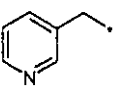
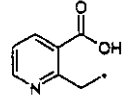
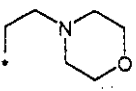
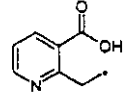
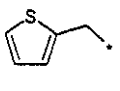
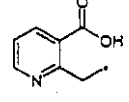
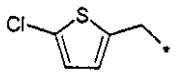
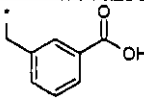
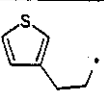
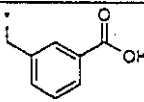
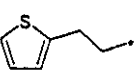
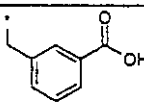
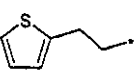
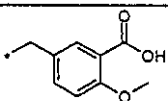
10

20

30

40

【表 2 3】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

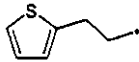
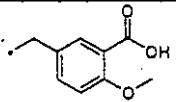
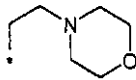
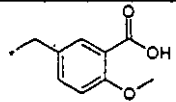
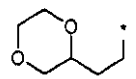
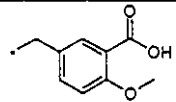
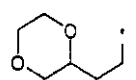
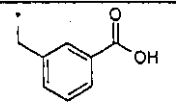
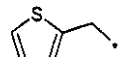
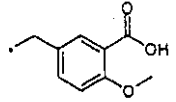
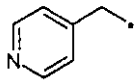
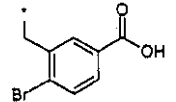
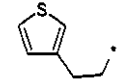
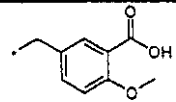
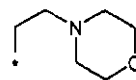
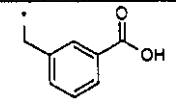
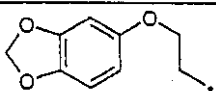
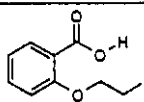

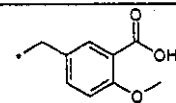
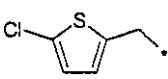
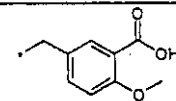
10

20

30

40

【表 2 4】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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


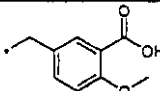
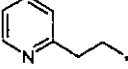
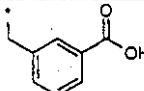
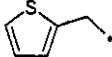
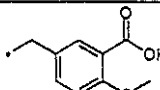
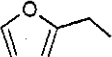
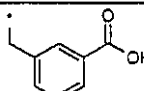
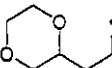
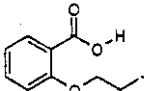

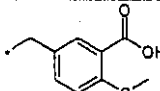

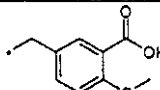

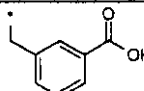

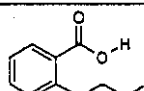

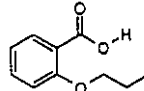

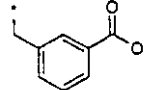
10

20

30

40

【表 25】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

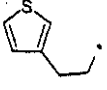
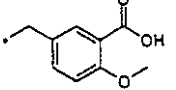

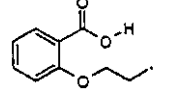

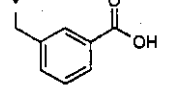
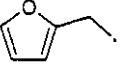
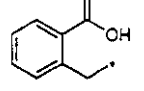
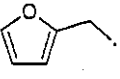
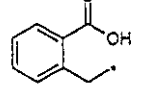
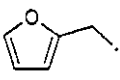
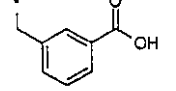
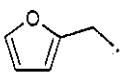
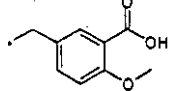
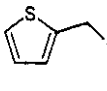
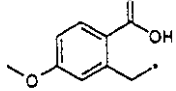
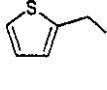
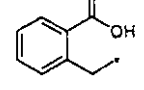
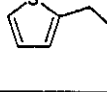
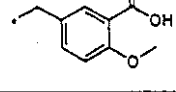

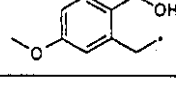
10

20

30

40

【表 26】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

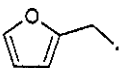
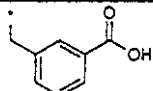
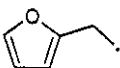
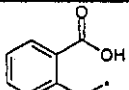
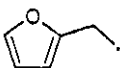
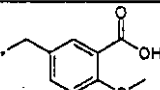
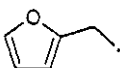
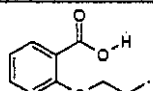
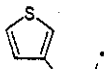
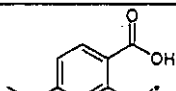
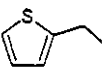
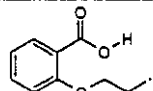

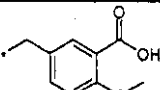

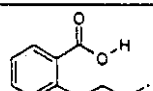

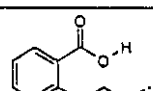
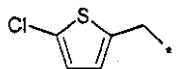
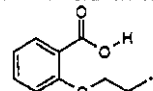

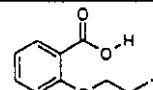
10

20

30

40

【表 27】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

10

20

30

40

【表 28】

例	R ^{1a}	R ^{1b}	R ⁵	R ⁶	分子量
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

10

20

30

構造式の () の印は単に結合点を示すものであって、それは炭素原子を表すものではない。

【0065】

例 1 .

2 - { 2 - [4 - (1 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドール 30 g (0 . 26 mol) のインドールを水酸化カリウム (77 . 6 g , 1 . 38 mol) のメタノール (692 ml) 溶液中に溶解した。4 - ペピリドン - 水和物塩酸塩 (102 . 3 g , 0 . 66 mol) を一部加え、そして混合物を還流して5時間加熱した。塩化カリウムが室温での冷却時に沈殿し、そしてそれを濾過した。液相は、わずかに1 / 3の液体が丸底フラスコ中に残るまで濃縮された。前記液相の濃縮の間に形成した固体を濾過し、そしてエタノールで徹底的に洗浄し、そして最終的にエチルエーテルで洗浄した。31 . 9 g (63 % の収率) の最終産物が得られた。

40

50

融点 = 183 ~ 185

【0066】

B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

19.03 g (0.096 g) の 3 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - 1 H - インドールを、パール装置 (Parr apparatus) 中で 18 時間、40 psi で、2.2 g の Pd/C 10% / 600 ml のメタノールを用いて水素化した。標準的なワークアップの後、16.76 g (87% の収率) の所望の産物が得られた。

融点 = 210 ~ 212

【0067】

C. 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルの調製

34 g (0.25 mol) の炭酸カリウムを、25 g (0.16 mol) のサリチル酸メチルの 250 ml のメチルエチルケトン溶液に添加した。この混合物を 1 時間還流し、続いて 27.3 ml (0.35 mol) の 1 - ブロモ - 2 - クロロ - エタンを添加し、そして当該混合物を再び還流した。4 時間後、34 g (0.25 mol) の追加の炭酸カリウム及び 16.3 ml (0.2 mol) の追加の 1 - ブロモ - 2 - クロロ - エタンを添加した。この作業を反応が完了するまで繰り返した。この無機塩を濾過し、そして液相を同量のヘキサンで希釈した。この有機相を水で 2 回洗浄し、そして通常通りにワークアップした。この段階の収率は定量的であり、そして当該産物は、次の合成段階にとって十分に純粋であった。

【表 29】

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).

【0068】

D. 2 - { 2 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルの調製

0.14 g (0.65 mmol) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルを、1.5 ml のイソブチルメチルケトン中の 0.1 g (0.75 mmol) の炭酸カリウムと 0.06 g (0.37 mmol) のヨウ化カリウムの混合物に、窒素雰囲気下で添加し、そして反応混合物を 18 時間還流した。室温で冷却した後、1.5 ml のジクロロメタン及び 0.08 g (0.1 mmol) のポリスチレンメチルイソシアネートを添加し、そして混合物をこの温度で 3 時間攪拌した。濾過後、溶液を 500 mg の Varian SCX イオン交換カラムに直接載せた。当該カラムを 5 ml のメタノールで洗浄し、そして産物を 5 ml のメタノール / アンモニア (20 : 1) で溶出し、減圧下での溶媒の除去後、0.113 g (60% の収率) の 2 - { 2 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルが黄色の油として得られた。

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

【0069】

E. 2 - { 2 - [4 - (1 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

0.02 g (0.42 mmol) の、60% NaH / 鉱油の分散液を、段階 D で調製した 0.06 g (0.16 mmol) の 2 - { 2 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルの 1 ml の無水 DMF 溶液に不活性雰囲気下で添加した。室温で 30 分攪拌した後、0.04 g (0.24 mmol)

1) の 2 - プロモメチル - [1 , 3] ジオキソランを添加し、そして混合物を 1 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物を 1 m l のエタノール中に溶解した。0 . 1 m l の 2 N N a O H を添加し、そして混合物を 6 0 で 3 時間攪拌した。0 . 1 m l の 2 N H C l を添加し、そして反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物を 5 0 0 m g の V a r i a n C 1 8 クロマトグラフィーカラムを用いて精製し、0 . 0 4 0 g (5 6 % の収率) の 2 - { 2 - [4 - (1 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸が得られた。

融点 = 1 3 9 ~ 1 4 1

【表 3 0】

10

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).

20

【 0 0 7 0】

例 2 ~ 1 0 , 1 7 及び 2 0

これらの例は、例 1 (D 及び E の項目) に記載の手順に従い調製した。E S I / M S のデータ及び収率を表 3 に要約する。

【表 3 1】

表3. 例2~10, 17及び20

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
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

10

20

30

40

【0071】

例13

2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

185 mlの無水ジクロロメタン中の308 (0 . 15 mol) の3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールと28 ml (0 . 2 mol) の懸濁液に、17 ml (0 . 18 mol) のクロロギ酸エチルを、反応温度を20 未満に維持しながら一滴ずつ添加した。室温での2時間後、粗製混合物を100 mlの水に注いだ。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去し、39 g (95 % の収率) の予想産物が得られた。

ESI/MS m/e = 272 [(M + 1) ⁺ , C16 H20 N2 O2]

【表32】

NMR (300 MHz, DMSO) δ =1.16-1.23 (t, 2H), 1.41-1.65 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.90-23.10 (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).

10

【0072】

B. 4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

不活性雰囲気のもと、25 ml の無水 DMF 中 6.9 g (0.025 mol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの溶液を、70 ml の無水 DMF 中に 1.2 g (0.030 mol) の水素化ナトリウム (鉱油中 60%) を含む懸濁液に対し一滴ずつ加えた。室温で 1 時間攪拌した後、15 ml の DMF 中の 6.2 g (0.03 mol) の 2 - チオフェン - 3 - イル - エチルメタンスルホン酸塩の溶液を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、そしてその後 60 で 3 時間加熱した。粗製混合物を水に注ぎ入れ、そしてジクロロメタンで抽出した。乾燥後、溶媒を減圧下で除去し、そして 10.3 g の粗製の油を得た。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、8.3 g (86% の収率) の予想産物を得た。

20

【0073】

C. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール

10 ml のイソプロパノール中の 12.7 g (0.033 mol) の 4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの溶液に対し、220 ml のイソプロパノール中の 22 g の水酸化カリウムの溶液を添加した。粗製混合物を 16 時間還流した。室温で冷却した後、溶媒を減圧下で除去し、そして粗製混合物をトルエンと水との間で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、そして濾過後、溶媒を減圧下で除去し、予想産物に相当する 9.3 g (90% の収率) の油が得られた。

30

【0074】

D. 2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

5 ml のメチル - イソブチルケトン中の 1.5 g (0.007 mol) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (例 1 の項目 C で調製したもの) を、45 ml のメチル - イソブチルケトン中の 2 g (0.065 mol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールと 1.8 g (0.013 mol) の炭酸カリウムの懸濁液に加えた。反応混合物を 18 時間還流した。粗製混合物を濾過して無機塩を除去し、そして溶媒を減圧下で除去し、3.3 g の粗製の油を得た。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.5 g (48% の収率) の 2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルを得た。このエステルを 25 ml のメタノール / THF (3 : 2) 混合物中に溶解し、そして 2 N NaOH により、室温で 16 時間加水分解した。粗製混合物を 2 N HCl 水溶液で中和し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をジクロロメタンで沈澱させ、そしてメタノールで再結晶化し、1.3 g の予想される酸を得た。

40

融点 = 165 ~ 167

50

【表 3 3】

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).

10

【0075】

例 11、12、14、15、及び 18

これらの例は、項目 B の適当なメタンスルホン酸塩又は臭化物を用いて、例 13 に記載の
 手順に従い調製した。ESI/MS のデータ及び収率を表 4 に要約する。

【表 3 4】

表 4. 例 11, 12, 14, 15、及び 18

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
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

20

30

【0076】

例 16

2 - [2 - (4 - { 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) プロ
 ピル] - 1 H - インドール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] 安息香酸の調
 製

40

A . 4 - { 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - プロピル]
 - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製
 この化合物は、室温で 15 時間の、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、2 . 2 g (8
 . 1 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エ
 チルエステル及び 2 . 68 g (10 mmol) の 5 - (3 - プロモ - プロポキシ) - ベン
 ゴ [1 , 3] ジオキソールから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3 . 8 g
 (100 % の収率) の予想産物が得られた。

【0077】

B . 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - プロピル] - 3 -
 ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール

50

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、2.68 g (8.1 mmol) の 4 - { 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。

【 0 0 7 8 】

C . 2 - [2 - (4 - { 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル } ピペリジン - 1 - イル) エトキシ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、8.1 mmol の 1 - [3 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - プロピル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル] - 1 H - インドール及び 2.3 g (11 mmol) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.68 g の相当する酸が得られた。粗製混合物は、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.15 g (26% の収率) の予想される酸が得られた。

融点 147 ~ 152

【 表 3 5 】

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).

【 0 0 7 9 】

例 19

2 - (2 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

A . 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で 15 時間の、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、3.5 g (13 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 1.9 ml (16 mmol) の 2 - クロロ - 5 - クロロメチル - チオフェンから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.2 g (99% の収率) の予想産物が得られた。

【 0 0 8 0 】

B . 1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、5.21 g (13 mmol) の 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.19 g (97% の収率) の予想産物が得られた。

【 0 0 8 1 】

C . 2 - (2 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、4.21 mmol (13 mmol) の 1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び 3.6 g (17 mmol) の 2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.47 g の相当する酸が得られた。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、1.2 g (17% の収率) の純粋な酸を得た。

融点 178 ~ 179

【表 36】

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).

10

【0082】

例 21

2-(2-{4-[1-(3-[1,3]ジオキソラン-2-イル-プロピル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}エトキシ)-安息香酸の調製
10 ml の無水 DMF 中の 2.75 g (7 mmol) の 2-{2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸メチルエステル (例 1、項目 D の様に調製したもの) の溶液を、不活性雰囲気のもと、5 ml の無水 DMF 中の 0.36 g (9.1 mmol) の NaH (鉱油中で 60% の分散液) に加えた。室温での 30 分の攪拌後、3 ml の DMF 中の 1.1 ml (8.4 mmol) の 2-(3-クロロ-プロピル)-[1,3]ジオキソランの溶液を加えた。粗製混合物を室温で 16 時間攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を 180 ml のエタノールで溶解し、そして 6 ml の 2N NaOH 水溶液を加えた。室温での 12 時間の後、溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物を 50 ml の水に溶解し、そして 2N の HCl 水溶液で中和した。粗製混合物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、0.83 g (29% の収率) の予想産物が得られた。

20

30

融点 147 ~ 149

【表 37】

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).

40

【0083】

例 22

50

2 - { 2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 (項目 A 及び B) に記載の手順に従い、1 g (7 . 4 m m o l) の 6 - フルオロインドール及び 2 . 8 4 g (1 8 . 5 m m o l) の 4 - ピペリドン - 水和物塩酸塩から出発して調製した。この場合、水素化段階は、3 0 p s i で 1 時間行い、そして触媒は酸化白金 (I V) を使用した。0 . 6 4 0 g (5 1 % の収率) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。E S I / M S m / e = 2 1 9 [(M + 1) ⁺、C 1 3 H 1 5 F N 2]

【 0 0 8 4 】

B . 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 5 時間の、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、5 g (1 7 . 2 m m o l) の 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 3 . 2 g (2 0 m m o l) の 2 - ブロモメチル - フランから出発して得られた。標準的なワークアップの後、6 . 4 g (9 9 % の収率) の 4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【 0 0 8 5 】

D . 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、6 . 4 g (1 7 . 2 m m o l) の 4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4 . 4 g (8 6 % の収率) の 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

【 0 0 8 6 】

E . 2 - { 2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 E) に記載の手順に従い、2 g (6 . 5 m m o l) の 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 1 . 5 g (7 . 1 m m o l) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーの後、0 . 9 g (3 0 % の収率) の予想される酸が得られた。

融点 1 7 4 ~ 1 7 5

【 表 3 8 】

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).

【 0 0 8 7 】

例 2 3

2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸

A . 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール

10

20

30

40

50

- 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(0.015mol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.07ml(0.018mol)の2-(2-プロモ-エチル)-[1,3]ジオキソランから出発して調製された。標準的なワークアップの後、5.3gの4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

【表39】

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).

10

【0088】

B. 1 - (2 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.3g(0.015mol)の4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して得られた。標準的なワークアップの後、4g(89%の収率)の1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

【表40】

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), 4.20-4.4.27 (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).

30

【0089】

C. 2 - (2 - {4 - [1 - (2 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3g(0.01mol)の1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び2.8g(0.013mol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、1.86g(40%の収率)の2-(2-{4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸が得られた。

40

融点 118 ~ 120

【表41】

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).

10

【0090】

例 2 4

2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

A . 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 A) に記載の手順に従い、0.4 g (1.83 mmol) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール、0.2 ml (2.13 mmol) のクロロギ酸エチル及び 0.32 ml (2.13 mmol) のトリエチルアミンから出発して調製した。0.32 g (60% の収率) の 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0091】

B . 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 15 時間の、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、0.1 g (0.37 mmol) の 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0.081 g (0.45 mmol) の 2 - (2 - ブロモ - エチル) - [1 , 3] ジオキソランから出発して調製した。0.170 g (定量的な収率) の 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

30

ESI / MS m / e = 391 [(M + 1) ⁺ 、 C 21 H 27 F N 2 O 4]

【0092】

C . 1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、1.70 g (0.448 mmol) の 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

40

【表 4 2】

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).

10

【0093】

D . 2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.04g(0.11mmol)の1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.03g(0.15mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。Variation C18カラム上での精製後、0.012g(22%の収率)が得られた。

融点 150~151

20

【表43】

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).

30

【0094】

例25

3 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(15mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び30mlの新たに調製した2-プロモメチル-チオフェンの、0.61Mの無水エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.6g(100%の収率)の予想産物が得られた。

40

【0095】

B . 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.6g(15mmol)の4-(1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.35g(98%の収率)の予想産物が得られた。

50

【0096】

C. 3 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 D) に記載の手順に従い、4.35 mmol (15 mmol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール及び 4.58 g (20 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3.3 g の相当する酸が得られた。粗製の混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.64 g (10 % の収率) の純粋な酸が得られた。

融点 228 ~ 229

10

【表 4 4】

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).

20

【0097】

例 2 6

3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A. 4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 16 時間の、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、11 g (40 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 7.2 g (44 mmol) の 3 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩から出発して調製した。標準的なワークアップの後、13 g の粗製の油が得られた。この粗製のものはエチルエーテルで沈澱され、10.8 g (90 % の収率) の白色固体が得られた。

30

【0098】

B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、10.8 g (30 mmol) の 4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、9.3 g の粗製の油が得られた。相当するフマル酸誘導体がエタノール中で調製され、9.8 g (90 % の収率) の白色固体が得られた。NaOH 水溶液による処理及び酢酸エチルによる抽出の後、5.3 g (62 % の収率) の純粋な 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

40

【0099】

C. 3 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸

10 ml の無水ジクロロメタン中に 1.2 g (52 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルを含む溶液が、35 ml の無水ジクロロメタン中の 1.5 g (5 mmol) の 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び 0.8 ml (55 mmol) のトリエチルアミンの溶液上に一滴ずつ加えられた。室温

50

で5時間攪拌した後、粗製混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水で洗浄した。有機相を脱水し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.95 g (43%の収率)の3-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルが得られた。このエステルは15 mlのメタノール中で溶解され、そして1 NのNaOHにより室温で12時間加水分解された。粗製混合物は1 NのHClで中和され、そして次に溶媒は減圧下で除去された。固体の残査を水とジクロロメタンで洗浄し、そして相当する酸(0.6 g, 77%の収率)が濾過によって単離された。

融点 190 ~ 192

10

【表 4 5】

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), 8.43-8.47 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

20

【0100】

例 2 7

3-{4-[1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

この化合物は、例 1 9 (項目 C) に記載の手順に従い、1.48 mmol (4.48 mmol) の 1-(5-クロロ-チオフェン-2-イルメチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び 1.0 g (8.8 mmol) の 3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物はシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによって精製され、0.29 g (14%の収率)の純粋な酸が得られた。

30

融点 232 ~ 234

【表 4 6】

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).

40

【0101】

例 2 8

3-{4-[1-(2-[1,3]ジオキソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調整

A. 3-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルの調製

50

この化合物は、例 1 (項目 D) に記載の手順に従い、0.2 g (1 mmol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0.29 g (1.3 mmol) の 3 - ブロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製された。イオン交換精製の後、0.276 g (79% の収率) の 3 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステルが得られた。

【 0 1 0 2 】

B . 3 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 (項目 E) に記載の手順に従い、0.046 g (0.13 mmol) の 3 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステル及び 0.019 ml (0.16 mmol) の 2 - (2 - ブロモ - エチル) - [1 , 3] ジオキソランから出発して調製された。上記精製後、0.023 g (40% の収率) の予想される酸が得られた。

10

20

30

40

50

【 表 4 7 】

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).

【 0 1 0 3 】

例 29 ~ 33

これらの化合物は、例 28 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 5 に要約する。

【 表 4 8 】

表 5. 例 29~33

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
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

【 0 1 0 4 】

例 3 4

2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A . 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 (項目 D) に記載の手順に従い、0 . 2 g (1 m m o l) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 3 4 g (1 . 3 m m o l) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製の後、0 . 2 7 3 g (7 0 % の収率) の 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルが得られた。

10

【 0 1 0 5 】

B . 2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 (項目 E) に記載の手順に従い、0 . 0 5 4 g (0 . 1 3 m m o l) の 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル及び 0 . 0 2 9 m g (0 . 1 6 m m o l) の 3 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩から出発して調製した。上記精製後、0 . 0 0 7 g (1 1 % の収率) の予想される酸が得られた。

【 表 4 9 】

20

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).

30

【 0 1 0 6 】

例 3 5 ~ 3 9

これらの化合物は、例 3 4 に記載の手順に従い調製した。E S I / M S データ、収率及び純度を表 6 に要約する。

【 表 5 0 】

表6. 例35~38

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
35	465	13 (7 mg)	90
36	479	12 (7 mg)	87
37	461	6 (4 mg)	84
38	456	46 (24 mg)	53

10

【0107】

例39

4 - プロモ - 3 - [4 - (1 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製 20

A . 4 - プロモ - 3 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.2g(1mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.39g(1.3mmol)の4-プロモ-3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製の後、0.196g(46%の収率)の4-プロモ-3-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルが得られた。

【0108】

B . 4 - プロモ - 3 - [4 - (1 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製 30

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.055g(0.13mmol)の4-プロモ-3-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル及び0.034mg(0.16mmol)の2-プロモメチル-[1,3]ジオキソランから出発して調製した。上述の精製後、0.021g(32%の収率)の予想される酸が得られた。

【表51】

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).

40

【0109】

例40~45

これらの化合物は、例39に記載の手順に従い、調製された。ESI/MSデータ、収率 50

及び純度は表 7 に要約する。

【表 5 2】

表 7. 例 40~45

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
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

10

20

【0110】

例 4 6

2 - フルオロ - 5 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A . 2 - フルオロ - 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 (項目 D) に記載の手順に従い、0 . 2 g (1 m m o l) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 3 3 g (1 . 3 m m o l) の 5 - プロモメチル - 2 - フルオロ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。イオン交換精製後、0 . 3 0 g (7 9 % の収率) の 2 - フルオロ - 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸エチルエステルが得られた。

30

【0111】

B . 2 - フルオロ - 5 - [4 - (1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 (項目 E) に記載の手順に従い、0 . 0 6 3 g (0 . 1 7 m m o l) の 2 - フルオロ - 5 - [4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸エチルエステル及び 0 . 0 3 5 m g (0 . 2 1 m m o l) の 3 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩から出発して調製した。上述の精製後、0 . 0 5 3 g (7 1 % の収率) の予想される酸が得られた。

40

【表 5 3】

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).

10

【0112】

例47~52

これらの化合物は、例46に記載の手順に従い調製された。ESI/MSデータ、収率及び純度を表8に要約する。

【表54】

表8. 例47~52

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
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

20

30

【0113】

例53

2 - (2 - {4 - [1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) - 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル} - エトキシ) - 安息香酸の調製

40

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.1g(0.26mmol)の2 - {2 - [4 - (1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸メチルエステル及び0.067g(0.37mmol)の新たに調製したテトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.045g(39%の収率)の予想される酸が得られた。

【表55】

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).

10

【0114】

例54~57

これらの化合物は、例53に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製された。ESI/MSデータ、収率及び純度を表9に要約する。

【表56】

表9. 例54~57

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
54	478	10 (8 mg)	82
55	449	50 (58 mg)	80
56	445	23 (26 mg)	82
57	470	11 (14 mg)	64

20

30

【0115】

例58

3 - { 4 - [1 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルメチル) 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.1g(0.28mmol)の3 - [4 - (1H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステル(例28、項目A)及び0.72g(0.4mmol)の(テトラヒドロ -

40

【表57】

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).

10

【0116】

例59~61

これらの化合物は、例58に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表10に要約する。

【表58】

表10. 例59~61

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
59	419	39 (46 mg)	85
60	445	17 (24 mg)	81
61	415	10 (9 mg)	63

20

【0117】

例62

2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸の調製

A. 2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5g(2.5mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.65g(3.25mmol)の2-プロモメチルニコチン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.84g(92%の収率)の2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステルが得られた。

40

【0118】

B. 2-[4-(1-ピリジン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.76g(0.21mmol)の2-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-ニコチン酸エチルエステル及び0.04g(0.25mmol)の3-クロロメチル-ピリジン塩酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.040g(45%の収率)の予想される酸が得られた。

【表59】

50

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).

10

【0119】

例63～64

これらの化合物は、例62に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表11に要約する。

【表60】

表11. 例63～64

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
63	449	54 (50 mg)	51
64	432	21 (19 mg)	87

20

【0120】

例65

3 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

A . 3 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸メチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5g(2.3mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.7g(3mmol)の3-プロモメチル-安息香酸から出発して調製した。標準的な精製後、0.842g(93%の収率)の3-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステルが得られた。

40

【0121】

B . 3 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.07g(0.19mmol)の3-[4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸メチルエステル及び0.05g(0.29mmol)の2-クロロ-5-クロロメチル-チオフェンから出発して調製した。標準的な精製後、0.01g(10%の収率)の予想される酸が得られた。

【表61】

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).

10

【0122】

例66~67

化合物66及び67は、例65に記載の手順に従い、適当なメタンスルホン酸塩又はハロゲン化物から出発して調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表11に要約する。

【表62】

表11. 例66~67

20

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
66	463	17 (15 mg)	67
67	463	15 (13 mg)	76

30

【0123】

例68

2-メトキシ-5-{4-[1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

A. 5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例1(項目D)に記載の手順に従い、0.5g(2.5mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.88g(3.2mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.83g(91%の収率)の5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルが得られた。

40

【0124】

B. 2-メトキシ-5-{4-[1-(2-チオフェン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

この化合物は、例1(項目E)に記載の手順に従い、0.07g(0.18mmol)の5-[4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸エチルエステル及び0.05g(0.25mmol)の2-チオフェン-2-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。標準的な精製後、0.009g(10%の収率)の予想される酸が得られた。

50

【 0 1 2 5 】

例 6 9 及び 7 0

A . 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 (項目 D) に記載の手順に従い、0 . 5 g (2 . 2 m m o l) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 8 g (2 . 9 m m o l) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0 . 9 1 g (1 0 0 % の収率) の 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルが得られた。

10

【 0 1 2 6 】

B . 5 - { 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸及び 5 - { 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

これらの化合物は、例 1 (項目 E) に記載の手順に従い、0 . 0 7 g (0 . 1 7 m m o l) の 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。

【 表 6 3 】

20

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
69	493	17 (13 mg)	91
70	496	14 (12 mg)	75

30

【 0 1 2 7 】

例 7 1

5 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、0 . 4 7 g (1 . 2 m m o l) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0 . 6 2 g (2 . 9 m m o l) の 2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチルメタンサルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物を 4 0 で 2 4 時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、0 . 4 7 g (5 1 % の収率) の 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【 0 1 2 8 】

B . 1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、0 . 4 7 g (1 . 2 m m o l) の 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 2 g (5 3 % の収率) の 1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イ

50

ル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

【0129】

C . 5 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.06g(0.19mmol)の1-(2-[1,4]ジオキサン-2-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.071g(0.26mmol)の5-ブロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.019g(65%の収率)が得られた。

【表64】

10

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).

20

【0130】

例72

3 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 4] ジオキサン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例71(項目C)に記載の手順に従い、0.06g(0.19mmol)の1-(2-[1,4]ジオキサン-2-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.060g(0.26mmol)の3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的な精製後、0.037g(75%の収率)が得られた。

30

【表65】

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).

40

【0131】

例73

2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例25(項目C)に記載の手順に従い、1.90g(0.065mol)の3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール及

50

び 1.92 g (0.071 mol) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的な精製及びエタノールによる再結晶化の後、1.2 g (40% の収率) の予想される酸が得られた。

融点 242 ~ 243

【表 66】

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).

10

【0132】

例 74

4 - プロモ - 3 - [4 - (1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製 20

A. 4 - (1 - ピペリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 15 時間の、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、11 g (40 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 8 g (48 mmol) の 4 - クロロメチル - ピリジン塩酸塩から出発し、室温で 18 時間攪拌して調製した。標準的なワークアップの後、11.8 g (81% の収率) の 4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0133】

B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドールの調製 30

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、11.8 g (0.032 mol) の 4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。例 26 (項目 B) に記載の様なフマル酸塩誘導体を介する精製の後、6 g (64% の収率) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

【0134】

C. 4 - プロモ - 3 - [4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製 40

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、1.5 g (50 mmol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール及び 1.7 g (55 mmol) の 4 - プロモ - 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエチルエーテルによる再結晶化の後、1.7 g (68% の収率) の予想される酸が得られた。

融点 167 ~ 168

【表 67】

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).

10

【0135】

例75

2-メトキシ-5-{4-[1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1g(3.2mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール及び1.15g(4.2mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び精製の後、1.16g(76%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 219~220

20

【表68】

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).

30

【0136】

例76

3-{4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

A. 4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、11g(40mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び9g(48mmol)の4-(2-クロロ-エチル)-モルホリン塩酸塩から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、13.5g(88%の収率)の4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0137】

B. 1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、13.5g(35mmol)の4-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、9.5g(87%の収率)の1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-3-ピペ

50

リジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

【 0 1 3 8 】

C . 3 - { 4 - [1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 D) に記載の手順に従い、2 . 4 g (7 . 5 m m o l) の 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 1 . 8 g (7 . 8 m m o l) の 3 - ブロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び精製の後、0 . 7 5 g (2 2 % の収率) の予想される酸が得られた。

融点 1 8 6 ~ 1 9 1

10

【 表 6 9 】

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).

20

【 0 1 3 9 】

例 7 7

2 - [2 - (4 - { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸の調製

A . 4 - { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、1 1 g (4 0 m m o l) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 9 . 6 g (4 8 m m o l) の 5 - (2 - クロロ - エトキシ) - ベンゾ [1 , 3] ジオキソールから出発して調製した。混合物は室温で 1 8 時間攪拌した。標準的なワークアップ及び精製の後、1 0 . 5 g (6 0 % の収率) の 4 - { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

30

【 0 1 4 0 】

B . 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、1 2 . 5 g (0 . 0 2 8 m m o l) の 4 - { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、9 g (8 7 % の収率) の 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

40

【 0 1 4 1 】

C . 2 - [2 - (4 - { 1 - [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 3 - イル } - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 D) に記載の手順に従い、2 . 3 g (6 . 2 m m o l) の 1

50

- [2 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - エチル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 1 . 5 g (7 . 1 m m o l) の 2 - (2 - クロロエトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びメタノールによる再結晶化の後、1 . 6 g (4 9 % の収率) の予想される酸が得られた。

融点 1 2 3 ~ 1 2 5

【表 7 0】

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).

10

【 0 1 4 2】

例 7 8

5 - { 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、4 g (1 3 . 8 m m o l) の 4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル (例 2 4 、 項目 A) 及び 3 . 3 g (1 6 m m o l) の 2 - チオフェン - 3 - イル - エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は 6 0 で 3 時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5 . 6 g (1 0 0 % の収率) の 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

30

【 0 1 4 3】

B . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、5 . 6 g (1 3 . 8 m m o l) の 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、4 . 5 g (9 9 % の収率) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールが得られた。

40

【 0 1 4 4】

C . 5 - { 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 D) に記載の手順に従い、2 . 3 g (6 . 9 m m o l) の 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール及び 2 g (7 . 5 m m o l) の 3 - ブロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びメタノールによる再結晶化の後、1 g (2 9 % の収率) の予想される酸が得られた。

融点 2 2 8 ~ 2 2 9

【表 7 1】

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).

10

【0145】

例79

5 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、2.2g(7.5mmol)の4 - (6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び1.1ml(8.8mmol)の2 - クロロ - 5 - クロロメチル - チオフェンから出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、2.2g(68%の収率)の4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0146】

B . 1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、4.4g(10.4mmol)の4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.4g(67%の収率)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

30

【0147】

C . 5 - { 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4g(6.9mmol)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び2g(7.5mmol)の3 - ブロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.7g(20%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 232 ~ 236

【表72】

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).

10

【0148】

例80

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び17ml(16mmol)の新たに調製した、3-プロモメチル-フランの0.94Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は、室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5.3g(99%の収率)の4-(6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0149】

B . 6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、5.3g(13.7mmol)の4-(6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、3.5g(86%の収率)の6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

【0150】

C . 5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.1g(6.9mmol)の6-フルオロ-1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び2g(7.5mmol)の3-プロモメチル-4-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.9g(28%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 228 ~ 229

【表73】

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), 3.81 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.72 (s, 1H).

10

【0151】

例81

3 - { 4 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

A . 4 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、11g(40mmol)の4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチル及び8.6g(48mmol)の新たに調製した2-ピリジン-2-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は60で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、3.2g(21%の収率)の4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0152】

B . 3 - ピリジン - 4 - イル - 1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、8.8g(12.9mmol)の4-[1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製された。標準的なワークアップの後、3.4g(87%の収率)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドールが得られた。

30

【0153】

C . 3 - { 4 - [1 - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.4g(11mmol)の3-ピペリジン-4-イル-1-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-1H-インドール及び2.7g(11.5mmol)の3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びジクロロメタン/メタノールによる再結晶化の後、1.4g(29%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 141 ~ 142

40

【表74】

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).

10

【0154】

例82

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例24、項目A)及び16ml(16mmol)の新たに調製した、2-ブロモメチル-チオフェンの1Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークアップの後、5.42g(100%の収率)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0155】

B . 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、9.4g(13.8mmol)の4-(6-フルオロ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.2g(27%の収率)の予想される酸が得られた。

30

融点 245 ~ 246

【表75】

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).

40

【0156】

例83

3 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

50

この化合物は、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、9.4 g (34.4 mmol) の 4-(1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び 40 ml (40 mmol) の新たに調製した、2-ブロモメチル-フランの 1 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で 18 時間攪拌した。標準的なワークアップの後、13.2 g (100% の収率) の 4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0157】

B. 1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製
この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、13.2 g (37 mmol) の 4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、10.2 g (98% の収率) の 1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

10

【0158】

C. 3-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、2.8 g (10 mmol) の 1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び 2.5 g (11 mmol) の 3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.5 g (36% の収率) の予想される酸が得られた。

20

融点 154 ~ 155

【表 76】

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).

30

【0159】

例 84

2-(2-{4-[1-(2-[1,4]ジオキサソラン-2-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.58 g (1.84 mmol) の 1-(2-[1,4]ジオキサソラン-2-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル-1H-インドール (例 71、項目 B) 及び 0.51 g (2.39 mmol) の 2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製の後、0.18 g (20% の収率) の予想される酸が得られた。

40

融点 139 ~ 140

【表 77】

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).

10

【0160】

例85

5 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン
 - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.9g(6.5mmol)の1
 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール(例83、項
 目B)及び1.9g(7.1mmol)の5 - ブロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エ
 チルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエタノールによる再結晶
 化の後、0.5g(16%の収率)の予想される酸が得られた。

20

融点 237 ~ 238

【表78】

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).

30

【0161】

例86

5 - [4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン
 - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A. 4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン -
 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、4g(13.7mmol)の4 -
 (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び16
 ml(16mmol)の新たに調製した、3 - ブロモメチル - フランの1Mエチルエー
 テル溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間攪拌した。標準的なワークア
 ップの後、5.3g(99%の収率)の4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - イン
 ドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0162】

B. 1 - フラン - 3 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、7.3g(20mmol)の4 -
 (1 - フラン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カル
 ボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.6g(9

50

9%の収率)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

【0163】

C. 5-[4-(1-フラン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.9g(6.5mmol)の1-フラン-3-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び1.9g(7.1mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.2g(42%の収率)の予想される酸が得られた。

融点 253 ~ 255

【表79】

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).

【0164】

例87

3-{4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製

A. 5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールの調製

この化合物は、例1(項目A及びB)に記載の手順に従い、5.9g(40mmol)の5-メトキシインドール及び15.5g(100mmol)の4-ピペリドンから出発して調製した。この場合、水素化が30psiで24時間行われ、そして触媒は酸化白金(IV)を使用した。6.8g(74%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

【0165】

B. 4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目A)に記載の手順に従い、5.8g(25mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールから出発して調製した。標準的なワークアップの後、6.9g(91%の収率)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0166】

C. 4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、8.7g(28.6mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び6.9g(33.4mmol)の2-チオフェン-3-イル-エチルメタンスルホン酸塩から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間撹拌した。標準的なワークアップの後、6.7g(57%の収率)の4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

10

20

30

40

50

【0167】

D. 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、6.6 g (16 mmol) の 4 - [5 - メトキシ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5.3 g (97% の収率) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドールが得られた。

【0168】

E. 3 - { 4 - [5 - メトキシ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製 10

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、1.7 g (5 mmol) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール及び 1.3 g (5.5 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.8 g (34% の収率) の予想される酸が得られた。

融点 217 ~ 218

【表 80】

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).

20

30

【0169】

例 88

2 - (2 - { 4 - [5 - メトキシ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 87 (項目 E) に記載の手順に従い、1.7 g (5 mmol) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール及び 1.2 g (5.5 mmol) の 2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ、及びフラッシュクロマトグラフィーによる精製の後、0.6 g (24% の収率) の予想される酸が得られた。

融点 145 ~ 148

【表 81】

40

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).

10

【0170】

例89

2 - { 2 - [4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製 A . 4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、9.1g(30mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例87、項目B)及び50ml(50mmol)の新たに調製した、2-プロモメチル-チオフェンの1M溶液から出発して調製した。反応混合物は室温で18時間撹拌した。標準的なワークアップの後、7.7g(65%の収率)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0171】

B . 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、7.7g(19mmol)の4-(5-メトキシ-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、5g(81%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドールが得られた。

30

【0172】

C . 2 - { 2 - [4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4g(7.4mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール及び1.8g(8mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.3g(36%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点 150 ~ 151

【表82】

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).

10

【0173】

例90

3 - [4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、2.4g(7.4mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール(例89、項目C)及び1.9g(8mmol)の3-プロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1.4g(41%の収率)の予想される酸が得られた。

融点185~186

20

【表83】

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).

30

【0174】

例91

2 - メトキシ - 5 - { 4 - [5 - メトキシ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、1.95g(5.7mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-2-イルメチル-1H-インドール(例87、項目E)及び1.7g(6.2mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、1g(35%の収率)の予想される酸が得られた。

40

融点229~230

【表84】

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).

10

【0175】

例92

2 - { 2 - [4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、例13(項目B)に記載の手順に従い、8g(26.4mmol)の4-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル(例87、項目B)及び30ml(30mmol)の新たに調製した3-ブロモメチル-フランの1Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。反応混合物は、室温で18時間撹拌した。標準的なワークアップの後、9.9g(99%の収率)の4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。 20

【0176】

B . 1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、9.9g(25.8mmol)の4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、7.5g(94%の収率)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。 30

【0177】

C . 2 - { 2 - [4 - (1 - フラン - 3 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.7g(11.9mmol)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-1H-インドール及び3g(13.9mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。 40

融点 153 ~ 154

【表85】

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).

10

【0178】

例93

3-[4-(1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.7g(11.9mmol)の1-フラン-3-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(例92、項目B)及び3g(13mmol)の3-ブロモメチル-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、2.4g(45%の収率)の予想される酸が得られた。この場合、p-トルエンスルホン酸の誘導体が調製され、2.9gの白色固体が得られた。

20

融点 214 ~ 215

【表86】

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).

30

【0179】

例94

2-[4-(1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.18mmol)の1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール(例83、項目B)及び0.056g(0.023mmol)の2-ブロモメチル-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18クロマトグラフィーカラムを用いる精製の後、0.014g(19%の収率)の予想される酸が得られた。

40

【表87】

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).

10

【0180】

例95

2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、0.3g(1.0mmol)の4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステル及び2.7ml(1.6mmol)の新たに調製した2-プロモメチルフランの0.61Mエチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.38g(100%の収率)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【0181】

B. 6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、0.38g(1.1mmol)の4-(6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.27g(89%の収率)の6-フルオロ-1-フラン-2-イルメチル-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドールが得られた。

30

【0182】

C. 2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - フラン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.17mmol)及び0.054g(0.22mmol)の2-プロモメチル-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18クロマトグラフィーカラムを用いる精製の後、0.021g(29%の収率)の予想される酸が得られた。

【表88】

40

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).

【0183】

50

例 96 及び 97

これらの化合物は、例 95 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 13 に要約する。

【表 89】

表 13. 例 96~97

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
96	433	10 (6 mg)	98
97	463	16 (13 mg)	100

10

【0184】

例 98

4 - メトキシ - 2 - [4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.06 g (0.19 mmol) の 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール (例 89、項目 B) 及び 0.064 g (0.23 mmol) の 2 - プロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び C18 カラムを用いるクロマトグラフィーの後、0.018 g (19% の収率) の予想される酸が得られた。

【表 90】

20

30

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).

40

【0185】

例 99 ~ 100

これらの化合物は、例 98 に記載の手順に従い調製した。ESI/MS データ、収率及び純度を表 14 に要約する。

【表 91】

表 14. 例 99~100

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
99	461	47 (28 mg)	67
100	491	15 (14 mg)	77

10

【 0 1 8 6 】

例 1 0 1

2 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - 安息香酸の調製

A . 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で 15 時間の、例 1 3 (項目 B) に記載の手順に従い、0 . 3 g (1 . 0 m m o l) の 4 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 2 . 1 1 m l (1 . 3 m m o l) の新たに調製した、2 - プロモメチルフランの 0 . 6 1 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 3 8 g (1 0 0 % の収率) の 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

20

【 0 1 8 7 】

B . 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 1 3 (項目 C) に記載の手順に従い、0 . 3 8 g (1 . 1 m m o l) の 4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0 . 2 7 g (8 6 % の収率) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドールが得られた。

30

【 0 1 8 8 】

C . 2 - [4 - (1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 4 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例 1 3 (項目 D) に記載の手順に従い、0 . 0 5 g (0 . 1 7 m m o l) の 1 - フラン - 2 - イルメチル - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - インドール及び 0 . 0 5 7 g (0 . 2 2 m m o l) の 2 - プロモメチル - 4 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及び C 1 8 カラムを用いるクロマトグラフィーによる精製の後、0 . 0 2 9 g (3 6 % の収率) の予想される酸が得られた。

40

【 表 9 2 】

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).

10

【0189】

例102～105

これらの化合物は、例101に記載の手順に従い調製した。ESI/MSデータ、収率及び純度を表15に要約する。

【表93】

表15. 例102～105

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	収率 % (得られた mg)	純度 %
102	445	24 (18 mg)	85
103	445	38 (24 mg)	64
104	475	23 (18 mg)	98
105	475	18 (14 mg)	74

20

30

【0190】

例106

4-メトキシ-2-〔4-[5-メトキシ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イルメチル}-安息香酸の調製
この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05g(0.17mmol)の1-フラン-2-イルメチル-5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1H-インドール及び0.057g(0.22mmol)の2-プロモメチル-4-メトキシ-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びC18カラムを用いるクロマトグラフィーによる精製の後、0.029g(36%の収率)の予想される酸が得られた。

40

【表94】

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).

10

【0191】

例107

2 - { 2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸の調製 この化合物は、例13 (項目D) に記載の手順に従い、0.1 g (0.33 mmol) の6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール (例82、項目B) 及び0.092 g (0.42 mmol) の2 - (2 - クロロ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C - 18カラムを用いるHPLC - MSによって調製した。

20

【表95】

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).

30

【0192】

例108

5 - [4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A. 4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13 (項目B) に記載の手順に従い、0.13 g (0.34 mmol) の4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.12 g (99%の収率) の6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

40

【0193】

B. 6 - フルオロ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例13 (項目C) に記載の手順に従い、0.13 g (0.34 mmol) の4 - (6 - フルオロ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワーク

50

アップの後、0.12 g (99%の収率)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールが得られた。

【0194】

C-5-[4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-2-メトキシ-安息香酸

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.12 g (0.34 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール及び0.11 g (0.44 mmol)の5-プロモメチル-2-メトキシ-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製された。

10

【表96】

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).

20

【0195】

例109

2-{2-[4-(6-フルオロ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.98 g (0.31 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール(例108、項目B)及び0.09 g (0.40 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製した。

30

【表97】

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).

40

【0196】

例110

2-(2-{4-[6-フルオロ-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール-3-イル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.1 g (0.31 mmol)の6-フルオロ-3-ピペリジン-4-イル-1-(2-チオフェン-3-イル-エチル)-1H-インドール(例78、項目B)及び0.09 g (0.42 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。C-18カラム

50

を用いる HPLC-MS による精製の後、0.01 g (99% の収率) の 2 - (2 - { 4 - [6 - フルオロ - 1 - (2 - チオフェン - 3 - イル - エチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸 が得られた。

【表 98】

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).

10

【0197】

例 111 ~ 112

これらの化合物は、適当なハロゲン化物を用いる、例 110 に記載の手順に従い調製された。ESI/MS データ及び純度は表 16 に要約する。

【表 99】

20

表 16. 例 111~112

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	得られた mg	純度 %
111	514	6	99
112	463	10	97

30

例 113

2 - { 2 - [4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸 の調製

A. 4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で 15 時間の、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、4 g (13.2 mmol) の 4 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 2.65 g (15 mmol) の 3 - ブロモメチルチオフェンから出発して調製した。標準的なワークアップの後、4.5 g (87% の収率) の 4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

40

【0198】

B. 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、4.5 g (11.2 mmol) の 4 - (5 - メトキシ - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークア

50

ップの後、3.4 g (93%の収率)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドールが得られた。

【0199】

C-2-{2-[4-(5-メトキシ-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、3.3 g (10 mmol)の5-メトキシ-3-ピペリジン-4-イル-1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール及び2.6 g (12 mmol)の2-(2-クロロ-エトキシ)-安息香酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップ及びエタノールによる再結晶化の後、1.8 g (37%の収率)の予想される酸が得られた。

10

【表100】

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).

20

【0200】

例114~116

これらの化合物は、例113に記載の手順に従い、0.3 mmolの適当なインドール及びハロゲン化物を用いて調製した。精製混合物は、C-18カラムを用いるHPLC-MSによって精製された。ESI/MSデータ及び純度は表17に要約する。

【表101】

表17. 例114~116

30

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	得られた mg	純度 %
114	461	3	100
115	526	7	98
116	496	3	100

40

【0201】

例117

2-メトキシ-5-[4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-イルメチル]-安息香酸の調製

A-4-(1-チオフェン-3-イルメチル-1H-インドール-3-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温で15時間の、例13(項目B)に記載の手順に従い、0.2 g (0

50

. 73 mmol) の 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 1.64 ml (0.95 mmol) の新たに調製した 3 - プロモメチルチオフェンの 0.6 M エチルエーテル溶液から出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.27 g (100% の収率) の 4 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【 0 2 0 2 】

B. 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールの調製

この化合物は、例 13 (項目 C) に記載の手順に従い、0.27 g (0.73 mmol) の 4 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.22 g (100% の収率) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドールが得られた。

10

【 0 2 0 3 】

C. 2 - メトキシ - 5 - [4 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 13 (項目 D) に記載の手順に従い、0.1 g (0.38 mmol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び 0.13 g (0.48 mmol) の 5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C - 18 カラムを用いる HPLC - MS によって精製され、そして 0.002 g (94% の純度) の予想される酸が単離された。

20

【 表 1 0 2 】

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).

30

【 0 2 0 4 】

例 118

3 - [4 - (1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル] - 安息香酸の調製

この化合物は、例 117 (項目 C) に記載の手順に従い、0.1 g (0.38 mmol) の 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1 - チオフェン - 3 - イルメチル - 1 H - インドール及び 0.1 g (0.48 mmol) の 3 - プロモメチル - 安息香酸メチルエステルから出発して調製した。粗製混合物は、C - 18 カラムを用いる HPLC - MS によって精製し、そして 0.005 g (98% の純度) の予想される酸が単離された。

40

【 0 2 0 5 】

例 119

5 - { 4 - [1 - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イルメチル } - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

A. 4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの調製

この化合物は、室温での 15 時間の、例 13 (項目 B) に記載の手順に従い、0.1 g (0.33 mmol) の 4 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル及び 0.052 ml (0.43 mmol) の 2 - クロロ

50

- 5 - クロロメチル - チオフェンから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.06 g (44%の収率)の4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルが得られた。

【0206】

B. 1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドールの調製

この化合物は、例13(項目C)に記載の手順に従い、0.06 g (0.15 mmol)の4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルから出発して調製した。標準的なワークアップの後、0.05 g (89%の収率)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドールが得られた。

10

【0207】

C. 5 - {4 - [1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 1H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イルメチル} - 2 - メトキシ - 安息香酸の調製

この化合物は、例13(項目D)に記載の手順に従い、0.05 g (0.13 mmol)の1 - (5 - クロロ - チオフェン - 2 - イルメチル) - 5 - メトキシ - 3 - ピペリジン - 4 - イル - 1H - インドール及び0.05 g (0.18 mmol)の5 - プロモメチル - 2 - メトキシ - 安息香酸エチルエステルから出発して調製された。粗製混合物は、C - 18カラムを用いるHPLC-MSによって精製され、そして0.002 g (99%の純度)の予想される酸が単離された。

20

【表103】

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).

30

【0208】

例120 ~ 121

これらの化合物は、例119に記載の手順に従い、相当するハロゲン化物を用いて調製された。粗製混合物は、C - 18カラムを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製された。ESI/MSデータ及び純度を表18に要約する。

40

【表104】

表 18. 例 120~121

例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	得られた mg	純度 %
120	475	4 (12%)	80
121	505	5 (14%)	73

10

【 0 2 0 9 】

例 1 2 2

医薬組成物の調製：シロップ

それぞれ 750 mg の 2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸を含む 1000 本のボトル (150 ml の体積) を以下のように調製した：

20

2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸	750 g
グリセリン	15,000 g
硬化ヒマシ油 - エチレンオキシド	1,500 g
p - ヒドロキシ安息香酸メチルのナトリウム塩	240 g
p - ヒドロキシ安息香酸プロピルのナトリウム塩	60 g
サッカリンナトリウム	300 g
香料	十分量
水酸化ナトリウム	十分量
pH = 4	
脱塩水	150 L

30

【 0 2 1 0 】

手順：

30 L の脱塩水中の p - ヒドロキシ安息香酸メチル (及びプロピル) のナトリウム塩及びサッカリンナトリウムの溶液に対し、グリセリン水溶液及び硬化ヒマシ油 - エチレンオキシドを加えた。攪拌後、2 - (2 - { 4 - [1 - (2 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - エチル) - 6 - フルオロ - 1 H - インドール - 3 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エトキシ) - 安息香酸を加え、そして完全に溶解するまでホモジェナイズした。この後、香料を激しく攪拌しながら当該溶液に混入し、そして混合物を脱塩水で最終量に調整した。

40

【 0 2 1 1 】

生じた溶液は、適当な充填機を用いて 150 ml のボトルに充填した。

【 0 2 1 2 】

例 1 2 3

医薬組成物の調製：カプセル

50 mg の 2 - { 2 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ } - 安息香酸を以下の処方書から調製した：

2 - { 2 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 -

50

イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	2, 500 g
ステアリン酸マグネシウム	225 g
スプレードライ型ラクトース	18, 350 g
架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウム	900 g
ラウリル硫酸ナトリウム	450 g

【0213】

手順：

2 - { 2 - [4 - (1 - チオフェン - 2 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトース及び架橋型カルボキシメチルセルロースナトリウムを一緒に混合し、そして0.6 mmの孔を有するふるいにかけた。ステアリン酸マグネシウムを加え、そして混合物を適当なサイズのゼラチンカプセルに包んだ。 10

【0214】

例 1 2 4

医薬組成物の調製：錠剤

25 mg の 2 - { 2 - [4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸をそれぞれ含む 100, 000 個の錠剤を以下の処方書から調製した。：

2 - { 2 - [4 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 安息香酸	2, 500 g	20
微結晶セルロース	1, 650 g	
スプレー乾燥型ラクトース	9, 620 g	
カルボキシメチル化デンプン	570 g	
フマル酸ステアリルナトリウム	80 g	
コロイド状二酸化ケイ素	80 g	

【0215】

手順：

全ての粉末は、0.6 mm の口径を有するふるいにかけられた。それらは全て適当なミキサー中で30分間混合され、そして6 mm のディスク及び平面が傾いたパンチを用いて145 mg の錠剤に圧縮された。当該錠剤の崩壊時間は約60秒であった。 30

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 May 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/36589 A1(51) International Patent Classification: C07D 405/14,
A61K 31/445, A61P 43/00, C07D 401/4, 409/14, 413/14

(21) International Application Number: PCT/EP01/12450

(22) International Filing Date: 26 October 2001 (26.10.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 200002615 31 October 2000 (31.10.2000) ES

(71) Applicant (for all designated States except ES): ALMI-
RALL, PRODESFARMA S.A. [ES/ES]; Ronda del Gen-
eral Muga, 151, E-08022 Barcelona (ES).(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): FONOQUERNA
POU, Sílvia [ES/ES]; Cf. Sicilia, 299 4^a, 1^a, E-08013
Barcelona (ES). PAGES SANTACANA, Lluís [ES/ES];
Cf. Catalunya, 242-244, 1^a 3^a, E-08029 Barcelona (ES).
PUIG DIRAN, Carles [ES/ES]; Cf. Asturias, 93 2^a 2^a,
E-08024 Barcelona (ES). SOCA PUEYO, Lúlia [ES/ES];
Cf. Ecuador, 32 6^a 1^a, E-08029 Barcelona (ES).(74) Agents: GOLDIN, Douglas, Michael et al.; L.A. Kemp
& Co., 14 South Square, Gray's Inn, London WC1R 5JF
(GB).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TH, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, LU, MC, NL, PT, SF, TR), OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report
before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendmentsFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/36589 A1

(54) Title: INDOLYLPIPERIDINE DERIVATIVES AS ANTIHISTAMINIC AND ANTIALLERGIC AGENTS

(57) Abstract: The invention relates to indolyl piperidinyl derivatives of formula (I) wherein: A¹ represents an alkylene, alkyle-
noxy, alkyleneedio, alkanoylene or hydroxyalkylene group; A² represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneedio, alkanoylene or
an alkyleneoxyalkylene group; W¹ represents a phenylene, furfurylene or pyridinylene group which is unsubstituted or substituted
by one or more halogen atoms, alkoxy groups and/or alkyl groups; W² represents a 3-10 membered monocyclic or bicyclic group
containing from 1 to 3 heteroatoms said group being unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkyl groups, alkoxy
groups and/or oxo groups; R¹ represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl, alkoxy or methylamino group; and R² represents
a carboxyl group; and pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes for their preparation; to pharmaceutical compositions
containing them; and to their medical use as antihistaminic and anti-allergic agents.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

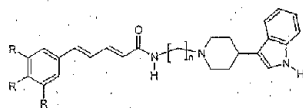
INDOLYLPIPERIDINE DERIVATIVES AS ANTIHISTAMINIC AND
ANTIALLERGIC AGENTS

5 The present invention relates to novel indolylpiperidine compounds and pharmacologically acceptable salts thereof which have antihistaminic and antiallergic activity and are useful as medicaments for the treatment of bronchial asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis, dermatosis, urticaria and the like.

10 The present invention also relates to a method for preparing the indolylpiperidine compounds and pharmaceutical compositions useful for the treatment of allergic diseases and bronchial asthma which comprises an effective amount of the indolylpiperidine compound.

15 Several antihistaminic and antiallergic agents containing the indolylpiperidine core are known. Examples of indolylpiperidine compounds represented by the following formula, where R = H, OH, OR' and n = 2-6, are described in *Arch. Pharm.* 1996, 329(1), 3-10.

20

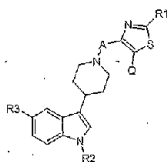


25 Furthermore, as compounds useful for the treatment of allergic diseases, EP 224919 discloses examples represented by the following formula :

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

2



(where R₁ = opt.subst.amino; R₂ = H, lower alkyl or aryl; R₃ = H, NO₂, opt.subst.amino, OH or lower alkoxy; A = lower alkylene; Q = H or halogen).

5 Most of these compounds are characterised as antiallergic agents useful for treating allergic asthma, rhinitis, conjunctivitis and urticaria.

10 Current antihistamines cannot be considered to be fully satisfactory from a safety point of view and problems remain with respect to adverse reactions such as sleepiness, sedation, hydrosis, mydriasis, palpitation and arrhythmia mediated through their undesirable penetration of the central nervous system, antiacetylcholinergic activity, activity against cardiovascular system and the like. Consequently, the clinical need exists for antihistamines and antiallergic agents which are largely devoid of sedative and cardiovascular side-effects.

15 The present invention provides novel indolylpiperidine compounds having improved antihistamine and antiallergic activity.

20 The present invention also provides novel indolylpiperidine compounds which due to their lack of lipophilic properties are almost totally unable to penetrate into the brain and hence lack sedative secondary effects. It can also be understood that the compounds of the present invention have reduced cardiovascular side effects.

WO 02/36589

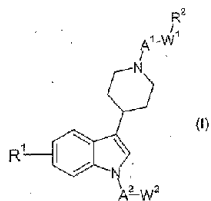
PCT/EP01/12450

3

A further objective of the present invention is to provide a method for preparing said compounds.

Yet another objective is to provide a pharmaceutical composition comprising an effective amount of said compounds.

In accordance with the present invention, indolylpiperidine compounds represented by the formula (I) are provided:



10 wherein:

A¹ represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneethio, alkanoylene or hydroxyalkylene group;

A² represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneethio, alkanoylene or alkyleneoxyalkylene group;

15 W¹ represents a phenylene, furanylene or pyridinylene group which is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkoxy groups and/or alkyl groups;

W² represents a 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms said group being unsubstituted or substituted by one or more
20 halogen atoms, alkyl groups, alkoxy groups and/or oxo groups;

R¹ represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl, alkoxy or methylamino group; and

25 R² represents a carboxyl group; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

4

In the above formula (I), the alkyl, alkylene, alkyleneoxy, alkyleneethio, alkanoylene, hydroxyalkylene and alkoxy groups mentioned in relation to the groups A¹, A², W¹, W² and R¹ in the compounds of the invention, may be branched or straight and preferably contain up to 7 and particularly up to 5 carbon atoms.

In the above formula (I), the 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms mentioned in relation to the group W³ may be saturated or unsaturated including aromatic. In the monocyclic or bicyclic groups mentioned in relation to the group W³, it will be understood that the 1, 2 or 3 heteroatoms are contained within the cyclic structure. In preferred groups W³ the 1, 2 or 3 heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, sulphur and nitrogen. In the more preferred groups W³ the monocyclic or bicyclic group has from 5 to 9 members in particular the monocyclic or bicyclic group is a monocyclic group having 5 or 6 members or a bicyclic group having 9 members.

In the above formula (I), the expression "one or more" defining the number of optional substituents present in the groups W¹ and W² means from one to the number of substitutable positions on the chemical moiety being substituted. Preferably, in compounds of the invention wherein the W¹ and/or W² groups contain substituents, the groups have from 1 - 3 substituents. In the compounds of the invention it is to be understood that the substituents mentioned in relation to the groups W¹ and W² may be at any substitutable position or combination of substitutable positions on the chemical moiety being substituted. It will be understood that the phenylene, furanylene or pyridinylene group W¹ may be substituted by A¹ and R² at any combination of substitutable ring positions relative to each other, for example 1,2; 1,3; or 1,4. In compounds of the invention wherein the phenylene, furanylene or pyridinylene group W¹ is further substituted, the further

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

5

substituents may be attached at any of the remaining ring positions.

In the above formula (I) it will be understood that the substituent R^1 may be attached at the 4, 5, 6 or 7 position of the indolyl nucleus. In preferred compounds of the invention R^1 is attached to the 5 or 6 position of the indolyl nucleus.

Further features and advantages of the present invention will become apparent from the description of the preferred compounds which follows, when read in the light of the attached Examples.

In preferred compounds of the invention A^1 represents an alkylene or an alkyleneoxy group more preferably a C_{1-3} alkylene such as a methylene, ethylene or propylene group or a C_{1-5} alkyleneoxy group such as a methyleneoxy, ethyleneoxy, propyleneoxy, butyleneoxy or pentyleneoxy group.

In preferred compounds of the invention A^2 represents a C_{1-5} alkylene, C_{1-5} alkanoylene, C_{2-5} alkyleneoxy, C_{1-5} alkylenethio or C_{1-5} alkyleneoxy- C_{1-3} alkylene group. In more preferred compounds of the invention A^2 represents a methylene, ethylene, propylene, butylene, ethanoylene, propanoylene, butanoylene, ethyleneoxy, propyleneoxy, butyleneoxy, ethylenethio, propylenethio, butylenethio, ethyleneoxyethylene or ethyleneoxymethylene group.

In preferred compounds of the invention W^1 represents a phenylene, furanylene or pyridinylene group which is unsubstituted or substituted by one or more, preferably one or two, substituents selected from fluorine, chlorine or bromine atoms and methyl and methoxy groups. More preferably W^1 represents an unsubstituted phenylene, furanylene or pyridinylene group or a phenylene group substituted with a fluorine atom, bromine atom or methoxy group. Most preferably

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

6

W¹ represents an unsubstituted phenylene or a phenylene group substituted with a methoxy group.

In the preferred compounds of the invention the optionally substituted 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms specified in the definition W² is a dioxolanyl, dioxanyl, pyrazolidinyl, isoindolinyl, benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolidinyl, benzooxazolyl, benzothienyl, pyranyl, benzofuranlyl, isobenzylfuranlyl, chromenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, furazanyl, isochromanyl, chromanyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, indolinyl, morpholinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, quinazoliny, isoquinazoliny, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxaliny, quinazoliny or cinnoliny group. More preferably the optionally substituted 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms is a dioxolanyl, dioxanyl, pyrazolidinyl, isoindolinyl, benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolidinyl or a benzooxazolyl group. More preferably the optionally substituted 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms is a dioxolanyl, dioxanyl, pyrazolidinyl, benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranlyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl or a benzooxazolyl group.

In compounds of the invention wherein the 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms specified in the definition W² is substituted, the one or more substituents are preferably independently

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

7

selected from fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and oxo groups. Most preferably the substituents are selected from chlorine atoms, C₁₋₄ alkyl groups, methoxy groups and oxo groups.

5 In particularly preferred compounds of the invention the optionally substituted 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms specified in the definition W² is a 5 membered ring containing 1 or 2 heteroatoms and the ring is either unsubstituted or
10 substituted by a C₁₋₄ alkyl group or a chlorine atom.

In preferred compounds of the invention R¹ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, methoxy or methylamino group. Most preferably R¹ represents a hydrogen, a fluorine atom or a methoxy group.

15 More preferred compounds of formula (I) are those in which A¹ represents a methylene, ethylene or ethyleneoxy group; A² represents a methylene, ethylene, propylene, butylene, ethyleneoxy, propyleneoxy, ethyleneoxyethylene, ethyleneoxymethylene, ethanoylene, butanoylene or a
20 propylenethio(propylsulfanylene) group; W¹ represents an unsubstituted phenylene, furanylene or pyridinylene group or a phenylene group substituted with one or more fluorine, bromine or methoxy groups; W² represents a (1,3)-dioxolanyl, (1,3)-dioxanyl, 2,5,5-trimethyl-[1,3]-dioxan-2-yl, isoindolyl, 1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindolyl, (1,3)-
25 benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, 5-chlorothieryl, pyrrolyl, pyridinyl, imidazolyl, methylimidazolyl, dihydrothiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, benzoxazolonyl, phthalimidoyl, benzooxazolyl, 2-oxobenzooxazolyl or 5-methyl-
30 2-oxobenzooxazolyl group; R¹ represents a hydrogen, a

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

8

fluorine atom or a methoxy group, for example a hydrogen atom or a fluorine atom, and R³ represents a carboxyl group.

More preferred compounds of formula (I) are those in which A¹ represents a methylene, ethylene or ethyleneoxy group; A² represents a methylene, ethylene, propylene, butylene or a ethyleneoxy group; W¹ represents an unsubstituted phenylene, furanylene or pyridinylene group or a phenylene group substituted with one or more fluorine, bromine or methoxy groups; W² represents a (1,3)-dioxolanyl, (1,3)-dioxanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, 5-chlorothieryl, pyrrolyl or a pyridinyl group; R¹ represents an hydrogen, a fluorine atom or a methoxy group and R² represents a carboxyl group.

The pharmacologically acceptable salts of the compounds of the present invention represented by formula (I) may be acid addition salts or alkali addition salts. Examples of the acid addition salts include mineral acid addition salts such as, for example, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, nitrate, phosphate, and organic acid addition salts such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate, mandelate, methanesulfonate, and *p*-toluenesulfonate. Examples of the alkali addition salts include inorganic salts such as, for example sodium, potassium, calcium and ammonium salts and organic alkali salts such as, for example, ethylenediamine, ethanolamine, *N,N*-dialkylenethanolamine, triethanolamine and basic amino acid salts.

The compounds of the present invention represented by the above-described formula (I) may include enantiomers depending on their asymmetry or diastereoisomers. The single

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

9

isomers and mixtures of the isomers fall within the scope of the present invention.

The preferred indolylpiperidine compounds of the present invention include the following compounds:

1. 2-(2-(4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
2. 2-(2-(4-(1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
3. 2-(2-(4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
4. 2-(2-(4-(1-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
5. 2-(2-(4-(1-(3-thiophen-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
6. 2-(2-(4-(1-(3-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
7. 2-(2-(4-(1-(2-(2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
8. 2-(2-(4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
9. 2-(2-(4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
10. 2-(2-(4-(1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
11. 2-(2-(4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
12. 2-(2-(4-(1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
13. 2-(2-(4-(1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
14. 2-(2-(4-(1-(3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
15. 2-(2-(4-(1-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
16. 2-(2-(4-(1-(3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

10

17. 2-[2-(4-[1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid
18. 2-(2-[4-(1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
- 5 19. 2-(2-[4-(1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
20. 2-[2-(4-[1-(4-(5-methyl-2-oxo-benzooxazol-3-yl)-butyl]-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid
21. 2-(2-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
- 10 22. 2-(2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
23. 2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
- 15 24. 2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid
25. 3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
26. 3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 20 27. 3-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
28. 3-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 25 29. 3-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
30. 3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
31. 3-[4-[1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 30 32. 3-[4-[1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
33. 3-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 35 34. 2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

11

35. 5-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
36. 5-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
- 5 37. 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
38. 2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
39. 4-bromo-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 10 40. 4-bromo-3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
41. 4-bromo-3-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 15 42. 4-bromo-3-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
43. 4-bromo-3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
44. 2-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 20 45. 3-[4-[1-(3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-4-bromo-benzoic acid
46. 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 25 47. 5-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluoro-benzoic acid
48. 5-[4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluoro-benzoic acid
49. 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 30 50. 5-[4-[1-(3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluoro-benzoic acid
51. 5-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluoro-benzoic acid
- 35 52. 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

12

53. 2-(2-(4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
54. 2-(2-(4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
55. 2-(2-(4-[1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
56. 2-(2-(4-[1-(furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
57. 2-(2-(4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid
58. 3-(4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
59. 3-(4-[1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
60. 3-(4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
61. 3-(4-[1-(furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
62. 2-(4-[1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid
63. 2-(4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid
64. 2-(4-[1-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid
65. 3-(4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
66. 3-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
67. 3-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
68. 2-methoxy-5-(4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid
69. 5-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoic acid
70. 5-(4-[6-fluoro-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

13

71. 5-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
72. 3-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 5 73. 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
74. 4-bromo-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
75. 2-methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 10 76. 3-[4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
77. 2-[2-(4-[1-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid
- 15 78. 5-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
79. 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
80. 5-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
- 20 81. 3-[4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
82. 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
- 25 83. 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
84. 2-[2-(4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid
85. 5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
- 30 86. 5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
87. 3-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 35 88. 2-[2-(4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

14

89. 2-[2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid
90. 3-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 5 91. 2-methoxy-5-[4-(5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
92. 2-[2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid
93. 3-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 10 94. 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
95. 2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 15 96. 3-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
97. 5-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
98. 4-methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 20 99. 2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
100. 2-methoxy-5-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 25 101. 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxy-benzoic acid
102. 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
103. 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 30 104. 5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
105. 2-[2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid
- 35 106. 4-methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

15

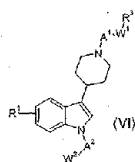
107. 2-{2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid
108. 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
- 5 109. 2-{2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid
110. 2-(2-{4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid
111. 2-(2-{4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid
- 10 112. 2-{2-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid
113. 2-(2-{4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid
- 15 114. 3-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
115. 2-(2-{4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid
116. 3-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 20 117. 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
118. 3-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 25 119. 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid
120. 3-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
121. 2-methoxy-5-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid
- 30

In accordance with another embodiment of the present invention, it provides a process for preparing a compound represented by formula (I), comprising the hydrolysis of a
35 compound of formula (VI)

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

16



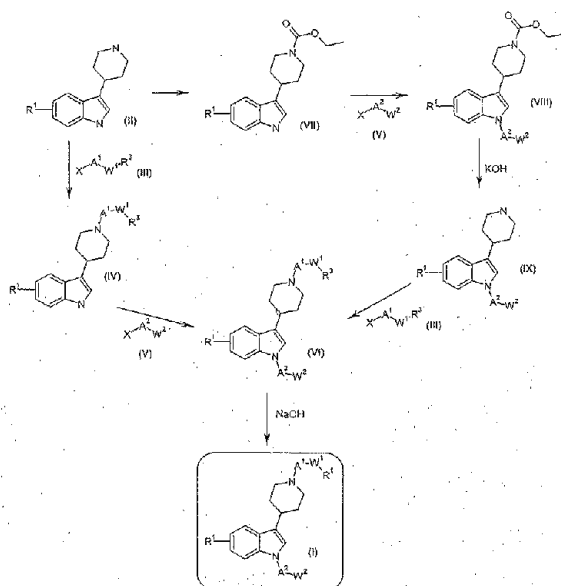
wherein A¹, A², W¹, W² and R¹ are as defined above and R² is a -COOR⁴ group wherein R⁴ represents a C₁-C₄ alkyl group.

5 The novel indolylpiperidine compounds of the present invention represented by formula (I) can and preferably are prepared according to Scheme 1.

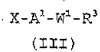
WO 02/36589

PCT/EP01/12450

17



5 The piperidine derivative of general structure (II) wherein R¹ is as defined above, is alkylated with a reactive intermediate of general formula (III):



10

wherein A¹ and W¹ are as defined above, R³ is a -COOR⁴ group where R⁴ is a C₁-C₄ alkyl group and X is a leaving group such

WO 02/36589

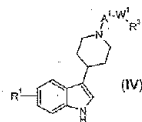
PCT/EP01/12450

18

as a chlorine or bromine atom, or a methane sulfonate, *p*-toluene sulfonate or benzene sulfonate group.

The reaction is preferably carried out in an inert organic solvent such as toluene, dioxane or methyl isobutyl ketone, at a temperature between 80°C and 140°C and in the presence of an inorganic base such as an alkali metal carbonate or bicarbonate.

In the reaction, the corresponding alkylation product of general formula (IV) is formed:



Compound (IV) is alkylated on the indole nitrogen with a reactive intermediate of general formula (V):



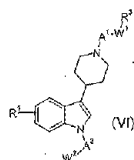
wherein X is a leaving group such as a chlorine or bromine atom, or a methane sulfonate, *p*-toluene sulfonate or benzene sulfonate group and A² and W² are as defined above.

The reaction is preferably carried out in an inert organic solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran or ethyl ether, at a temperature between 0°C and 80°C in the presence of an inorganic base such as sodium hydride or sodium amide. In the reaction, the corresponding alkylation product of general formula (VI) is formed wherein R¹, R², W², A¹ and A² are as defined above.

WO 02/36589

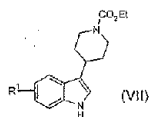
PCT/EP01/12450

19



Usually, an excess of the reagents is employed in both alkylations to ensure complete reaction. In such cases, a polymer, such as methyl isocyanate polystyrene or/and 3-(3-mercaptophenyl)-propanamidomethyl polystyrene may be conveniently added to react with the excess reagent. Isolation of the products from reactions where a polymer bound reagent has been used is greatly simplified, requiring only filtration under reduced pressure. The product from these reactions may be purified by solid phase extraction, using a suitable sorbent, such as Varian SCX, or Varian C18.

Following a different pathway (see Scheme 1), the piperidine of compound (II) is protected at its reactive piperidine nitrogen atom by a suitable protecting group such as by forming a carbamate moiety (the ethylcarbamate is shown by way of example) to give compounds of general structure (VII) wherein R¹ is as defined above. This reaction is preferably carried out in methylenechloride or chloroform as a solvent in the presence of triethylamine and ethyl chloroformate at a temperature between -20°C and 30°C.



Compound (VII) is alkylated on the indole with a reactive intermediate of general formula (V):

WO 02/36589

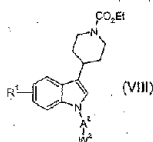
PCT/EP01/12450

20



5 wherein X is a leaving group such as a chlorine or bromine atom, or a methane sulfonate, *p*-toluene sulfonate or benzene sulfonate group and A² and W² are as defined above.

10 This reaction is preferably carried out in an inert organic solvent such as dimethylformamide, tetrahydrofuran or ethyl ether, at a temperature between 0°C and 80°C in the presence of an inorganic base such as sodium hydride or sodium amide. In the reaction, the corresponding alkylation product of general formula (VIII) is formed wherein R¹, W² and
15 A² are as defined above.

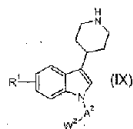


20 Compound (VIII) is deprotected in the appropriate manner for the protecting group selected in the previous step. For the exemplified carbamate group this can be by boiling in the presence of an excess of sodium or potassium hydroxide in an alcoholic solvent such as ethanol, isopropanol or *n*-butanol at a temperature between 80°C and 180°C. Further
25 neutralisation with an inorganic acid such as hydrochloric or sulfuric acid, leads to a compound of general structure (IX) wherein R¹, A² and W² are as defined above.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

21



Further alkylation of compound (IX) with a reactive
intermediate of general formula (III) gives a compound of
5 general structure (VI)



(III)

10

wherein R^1 , A^1 , A^2 , W^1 and W^2 are as defined above, R^3 a $-COOR^4$
group where R^4 is a C_1 - C_4 alkyl group and X is a leaving group
such as a chlorine or bromine atom, or a methane sulfonate,
p-toluene sulfonate or benzene sulfonate group. The reaction
15 is preferably carried out in an inert organic solvent such as
toluene, dioxane or methyl isobutyl ketone, at a temperature
between 80°C and 140°C in the presence of an inorganic base
such as an alkali metal carbonate or bicarbonate.

Compounds of general formula (VI) where R^3 represents an
20 alkyl ester are treated with sodium or potassium hydroxide
and further neutralisation with an inorganic acid such as
hydrochloric or sulfuric acid provides the corresponding
indole derivative of formula (I) where R^3 is a carboxylic
acid. The reaction is preferably carried out in a solvent
25 such as methanol, ethanol, tetrahydrofuran or an aqueous
mixture of one of the above mentioned solvents at its boiling
point.

Occasionally, the compounds of the present invention are
purified by preparative HPLC-MS. In these cases, a Gilson-
30 Termoquest HPLC-MS is used with C-18 preparative columns

(5µm, 1x5 cm, Waters) and using water/formic acid 0.1% as mobile phase.

5 The piperidine derivatives of formula (II) can be prepared from the 4-piperidone as disclosed in the literature (J. Med. Chem. 1992, 35, 4813-4822). The reactive intermediates of general formula (III) are either commercially available or they can be prepared as disclosed
10 in the literature or their preparation is included in the present invention.

Also included within the scope of the present invention are pharmaceutical compositions which comprise, as the active ingredient, at least one indolylpiperidine derivative of
15 general formula (I), or a pharmacologically-acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable carrier or diluent. Preferably the composition is made up in a form suitable for oral, or parenteral administration.

The pharmaceutically-acceptable carriers or diluents
20 which are mixed with the active compound or compounds, or salts thereof, to form the composition of this invention are well-known "per se" and the actual excipients used depend "inter alia" on the intended method of administration of the compositions. Compositions of this invention are preferably
25 adapted for oral administration. In this case, the composition for oral administration may take the form of tablets, capsules or effervescent granules or liquid preparations such as elixirs, syrups or suspensions, all containing one or more compounds of the invention; such
30 preparations may be made by methods well known in the art.

The diluents which may be used in the preparations of the compositions include those liquid and solid diluents which the active ingredient is mixed together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may
35 conveniently contain between 0.2 and 500 mg, preferably from

0.5 to 100 mg, of active ingredient or the equivalent amount of a pharmacologically-acceptable salt thereof. The compounds may be incorporated into pellets coated with an appropriate natural or synthetic polymers known in the art to produce sustained release characteristics or incorporated with polymers into tablet form to produce the same characteristics.

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solution or suspension. The solution may be an aqueous solution of an acid addition salt of the indolylpiperidine derivative in association with, for example, sucrose or sorbitol to form a syrup. The suspension may comprise an insoluble or micro encapsulated form of an active compound of the invention in association with water of other pharmaceutically-acceptable liquid medium together with a suspending agent or flavouring agent.

Composition for parenteral injection may be prepared from soluble salts of the indolylpiperidine derivative, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in water or an appropriate parenteral injectable fluid.

In human therapy, the doses of the compound of general formula (I) depend on the desired effect and duration of treatment; adult doses are generally between 0.2 mg and 500 mg per day and preferably between 0.5 mg and 100 mg per day. In general, the physician will decide the dosing regime taking into account the age and weight of the patient being treated.

Pharmacological Action

The following examples demonstrate the excellent pharmacological activities of the compounds of the present invention. The results of (1) Histamine- H_1 receptor binding assay, (2) Histamine-induced skin vascular permeability in rats with the monitoring of antiallergic activity, (3) H_1 ex vivo binding studies in mice with the monitoring of degree of

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

24

penetration into brain and (4) measurement of blood pressure and heart rate in conscious unrestrained hypertensive rats with the monitoring of cardiovascular effects, were obtained as described below.

5

(1) Histamine-H₁ receptor binding assay

Binding to the histamine-H₁ receptors was performed in guinea pig cerebellum membranes as described previously (Chang et al., 1979). Briefly, the membrane suspensions (160 µg/ml) were incubated at 30 °C with 0.7 nM [³H]-mepyramine and different concentrations of the test compounds in a final volume of 250 µl. Binding reactions were terminated by filtration after 30 min of incubation and the bound radioactivity was determined. The specific binding was measured in the presence of 10 µM of promethazine. The affinity of each test compound to the receptor was determined by using at least six different concentrations run in duplicate. IC₅₀ values were obtained by non-linear regression by use of SAS on a DEC AXP computer.

15

Table 1. Histamine-H₁ receptor binding assay

Compound	Binding to receptor H ₁ (IC ₅₀ , nM)
Cetirizine	226
Fexofenadine	214
1	200
3	267
6	463
9	98
11	400
12	43
13	59

20

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

25

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

Our results show that the compounds of the present invention have affinities for the H_1 receptors very similar to the reference compounds.

(2) Histamine-induced skin vascular permeability in rats

Male Wistar rats (180-210 g) were treated orally with the test compound or vehicle. 1, 4, 8 and 24 hours later, the rats were lightly anaesthetized with ether. The cutaneous reaction was induced by two intradermal injections of 50 μ l of histamine (100 μ g/ml) onto the back, followed by a intravenous injection of 3 ml/kg of Evan's Blue (5 mg/ml), both dissolved in saline. Sixty min later, the rats were killed by cervical dislocation and the back skin dissected free. The diameter (in millimetres) of the papule was measured in two directions and the area was calculated. Results are given as the % of inhibition at a given dose compared with the vehicle treated group.

The compounds disclosed in examples 22, 23, 24, 73, 75, 78, 79, 80, 82, 85 and 86 show an inhibition > 50% of the of the histamine induced skin vascular permeability at the dose of 1 mg/Kg 4 hours after administration. In the same experimental conditions, cetirizine shows an inhibition of 7% whereas fexofenadine shows a negligible inhibition.

(3) H_1 ex vivo binding studies in mice

The assay was performed essentially as described by Leysen et al., with the following modifications. Overnight starved male Swiss albino mice (21 \pm 2 g) were treated orally with different doses of the test compounds (10 ml/kg, p.o.) and 90 minutes later were killed. The whole brain was dissected out and homogenized in 10 ml of ice-cold 0.05 M Na⁺/K⁺ phosphate buffer (pH 7.4). A 1 ml aliquot of the homogenate was incubated, in triplicate, with 0.1 ml [³H]-mepyramine (2 nM final concentration, 27 Ci/mmol, Amersham) during 40 minutes at 30°C. The [³H]-mepyramine bound to the membranes was determined by immediate filtration of the homogenates under vacuum onto the glass fibre filters (Whatman GF/B) followed by three rapid rinses with 5 ml of cold buffer containing 10 μ M cold mepyramine. The

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

27

radioactivity bound in the filters was determined by liquid scintillation spectrometry. The non-specific binding was determined by treating the animals with 30 mg/kg p.o. D-chlorpheniramine maleate. Mice treated with vehicle (methylcellulose 0.5% and tween 0.1%) were used to determine the total binding. Results are expressed as the % of specific binding at a given dose of the test compound.

The compounds of the present invention display little or no penetration through the blood brain barrier.

10 (4) Measurement of blood pressure and heart rate in conscious unrestrained hypertensive rats

Adult male spontaneously hypertensive rats (SHR) were operated upon in order to implant blood pressure sensors in the abdominal aorta just above the iliac bifurcation. After recovery from anaesthesia, rats were housed individually in cages placed on radio-frequency receivers. Amoxicillin (15 mg/kg, i.m., after surgery) was administered to prevent infection. The rats were allowed to recover for at least 2 weeks after transmitter implantation. Arterial blood pressure and heart rate were recorded and analysed by Dataquest V system (Data Science, St. Paul, MN). The animals were kept on a 12:12 hours light-dark cycle during the entire recording period. After 18 hours of fasting with water *ad libitum*, the animals received drugs orally and were then given food. Hemodynamic recordings were taken every 15 minutes, starting 4 hours before drug administration and continuing up to 24 hours after. Each recording lasted 10 seconds, and the hemodynamic values of all cycles within this period were averaged. All the animals received all the treatments, between administrations in the same rat, there was a seven day wash-out period, and a complete recovery to base-line values was ascertained. The effects of treatments on mean arterial blood pressure and heart rate were determined with one-way analysis of variance (ANOVA). A P value < 0.05 was considered statistically significant.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

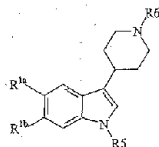
28

The compounds of the present invention have little or no effects on blood pressure and heart rate at doses from 3 to 30 mg/kg.

From the above described results it will be understood that that the compounds of the present invention have excellent antihistamine and antiallergic activities. Compounds of the present invention have reduced cardiovascular and central nervous system side effects and are thus useful for the treatment of various allergic disorders, for instance, bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis, dermatitis and urticaria. The invention thus provides a method for treating an allergic disorder for instance, bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis, dermatitis and urticaria comprising the step of administering to a human or animal patient in need of such treatment an effective amount of a compound of formula (I). The invention also provides the use of the compounds of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment of an allergic disorder for instance, bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis, dermatitis and urticaria.

The present invention will be further illustrated by the following Examples. These Examples are given by way of illustration only and are not to be construed as limiting.

Table 2. List of Examples



























Example	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	Mol. Weight

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

























29

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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


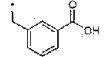

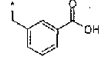
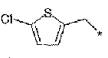
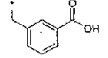

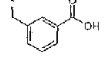

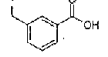

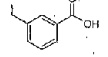
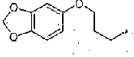
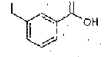

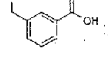

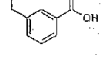

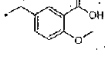

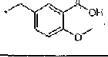

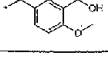
30

13	H	H			474,622
14	H	H			475,613
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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


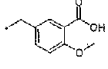

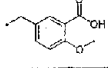

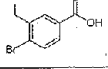

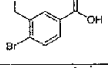

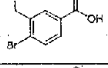

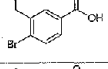

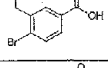

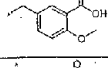
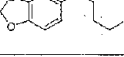
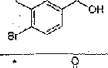

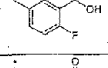

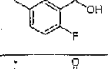

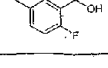
31


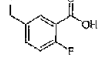
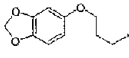
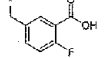

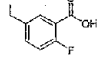

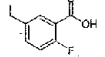

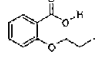

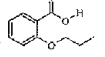

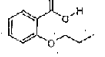

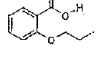

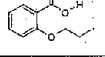

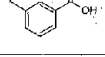

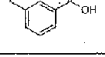
25	H	H			430,563
26	H	H			425,529
27	H	H			465,015
28	H	H			434,533
29	H	H			448,560
30	H	H			425,529
31	H	H			512,603
32	H	H			420,506
33	H	H			425,529
34	H	H			455,555
35	H	H			464,559
36	H	H			478,586

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


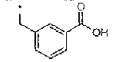

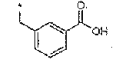

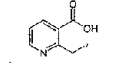

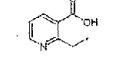

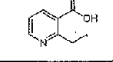

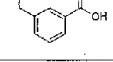

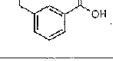

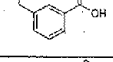

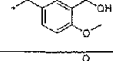

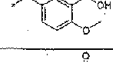

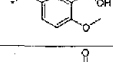

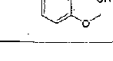
32

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			474,424
45	H	H			593,499
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, 501
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

WO 02/36589


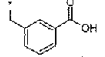

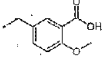

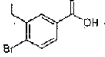

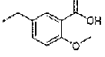

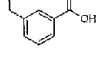
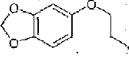
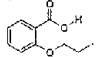

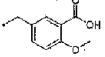

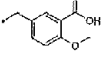

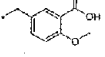

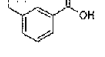

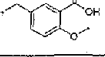

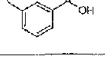
PCT/EP01/12450

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			462,566
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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


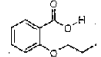

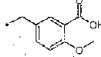

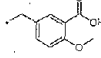

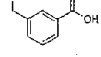

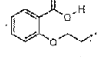

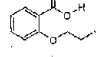

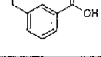

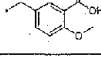

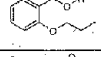

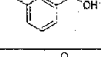

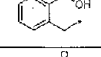

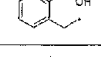
35

72	H	H			418, 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, 613
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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


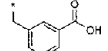

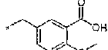

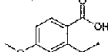

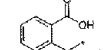

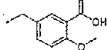

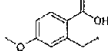

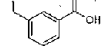

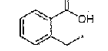

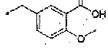

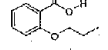

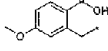

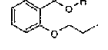
36

84	H	H			478, 585
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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450


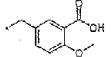

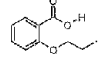

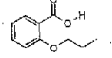

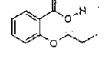

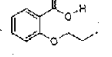

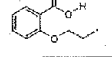

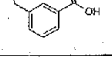

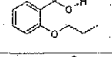

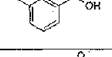

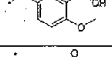



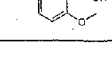
37

95	H	F			432, 493
97	H	F			462, 518
98	OMe	H			490, 621
99	OMe	H			660, 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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

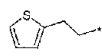
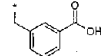
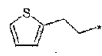
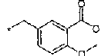
38

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			430,889
119	OMe	H			525,066

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

39

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

The sign (*) in the structures shows only the binding point but it does not symbolise a carbon atom.

Example 1.

5 Preparation of 2-{2-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

A. Preparation of 3-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indole

30 g (0.26 mol) of indole was dissolved in a solution of potassium hydroxide (77.6 g; 1.38 mol) in methanol (692 ml). 4-piperidone monohydrate hydrochloride (102.3 g, 0.66 mol) was added in one portion and the mixture was heated to reflux for 5 h. Potassium chloride precipitated upon cooling at room temperature and it was filtered off. The liquid phase was concentrated until only one third of the liquid remained in the round-bottom flask. The solid formed during the concentration of the liquid phase was filtered and washed thoroughly with ethanol and, finally, with ethyl ether. 31.9 g (63% of yield) of the final product were obtained.

20 Melting point = 183-185°C.

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1H-indole

19.03 g (0.096 mol) of 3-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-1H-indole were hydrogenated in a Parr apparatus during 18 h at 40 psi with 2.2 g of Pd/C 10% in 600 ml of methanol. After standard work-up, 16.76 g (87% of yield) of the desired product were obtained.

Melting point = 210-212°C.

C. Preparation of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

40

34 g (0.25 mol) of potassium carbonate were added to a solution of 25 g (0.16 mol) of methyl salicylate in 250 ml of methyl ethyl ketone. This mixture was refluxed for 1 h, then 27.3 ml (0.35 mol) of 1-bromo-2-chloro-ethane were added and the mixture was taken to reflux again. Four hours later, 34 g (0.25 mol) more of potassium carbonate and 16.3 ml (0.2 mol) more of 1-bromo-2-chloro-ethane were added. This operation was repeated until the reaction was completed. The inorganic salts were filtered off and the liquid phase was diluted with the same volume of hexane. This organic phase was washed twice with water and worked-up as usual. The yield in this step was quantitative and the product was pure enough for the next synthetic step.

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. Preparation of 2-{2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid methyl ester

0.14 g (0.65 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester were added to a mixture of 0.1 g (0.5 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole, 0.10 g (0.75 mmol) of potassium carbonate and 0.06 g (0.37 mmol) of potassium iodide in 1.5 mL of isobutyl methyl ketone under nitrogen atmosphere and the reaction mixture was refluxed for 18 hours. After cooling at room temperature, 1.5 mL of dichloromethane and 0.08 g (0.1 mmol) of polystyrene methyl isocyanate were added and the mixture was stirred at this temperature for 3 hours. After filtering, the solution was placed directly onto a 500 mg Varian SCX ion exchange column. The columns were washed with 5 mL of methanol and the product was eluted with 5 mL of methanol/ammonia 20:1 affording, after removal of the solvent at reduced pressure, 0.113 g (60% yield) of 2-{2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid methyl ester as a yellow oil.

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

E. Preparation 2-{2-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-yl)methyl-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

41

0.02 g (0.42 mmol) of a dispersion of 60% NaH in mineral oil were added to a solution of 0.06 g (0.16 mmol) of 2-{2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid methyl ester prepared in step D in 1 mL of anhydrous DMF under an inert atmosphere. After stirring 30 minutes at room temperature, 0.04 mg (0.24 mmol) of 2-bromomethyl-[1,3]dioxolane were added and the mixture was stirred for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was dissolved in 1 mL of ethanol. 0.1 mL of 2N NaOH were added and the mixture was stirred at 60°C for 3 hours. 0.1 mL of 2N HCl were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified using a 500 mg Varian C18 chromatography column, affording 0.040 g (56% yield) of 2-{2-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid. Melting point 139-141°C

NMR (300 MHz, DMSO) δ =1.90-2.10 (m, 4H), 2.56-2.72 (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).

Examples 2-10, 17 and 20

These examples were prepared following the procedure described in Example 1 (parts D and E). The ESI/MS data and yields are summarised in table 3.

Table 3. Examples 2-10, 17 and 20.

Example	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Yield % (mg obtained)	Purity %
2	463	48 (36 mg)	92
3	456	19 (14 mg)	71
4	472	25 (19 mg)	96
5	489	10 (7 mg)	99

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

42

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

Example 13

Preparation of 2-(2-(4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

5 A. Preparation of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

To a suspension of 30 g (0.15 mol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 28 mL (0.2 mol) in 185 mL of anhydrous dichloromethane, 17 mL (0.18 mol) of ethyl chloroformate was added dropwise keeping the temperature of the reaction below 10 20°C. After 2h at room temperature, the crude mixture was poured into 100 mL of water. The organic layer was separated and dried with sodium sulfate. After filtration, the solvent was removed under reduced pressure affording 39 g (95% of 15 yield) of the expected product.

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), 2.90-23.10 (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), 20 10.61 (s, 1H).

B. Preparation of 4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

Under inert atmosphere, a solution of 6.9 g (0.025 mol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester in 25 mL of anhydrous DMF was added dropwise to a suspension 25 containing 1.2 g (0.030 mol) of sodium hydride (60% in

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

43

mineral oil) in 70 mL of anhydrous DMF. After stirring at room temperature for 1 hour, a solution of 6.2 g (0.03 mol) of 2-thiophen-3-yl-ethyl methanesulfonate in 15 mL of anhydrous DMF was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then heated at 60° for 3 hours. The crude mixture was poured into water and extracted with dichloromethane. After drying, the solvent was removed under reduced pressure and 10.3 g of a crude oil were obtained. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 8.3 g (86% of yield) of the expected product.

C. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole

To a solution of 12.7 g (0.033 mol) of 4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester in 10 mL of *iso*-propanol, a solution of 22 g of potassium hydroxide in 220 mL of *iso*-propanol was added. The crude mixture was refluxed for 16 hours. After cooling at room temperature, the solvent was removed at reduced pressure and the crude mixture was extracted between toluene and water. The organic layer was dried with sodium sulfate and after filtration, the solvent was removed under reduced pressure affording 9.3g (90% of yield) of an oil which corresponds to the expected product.

D. Preparation of 2-(2-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid

A solution of 1.5 g (0.007 mol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester (prepared in Example 1, part C) in 5 mL of methyl-*iso*-butylketone was added to a suspension of 2 g (0.065 mol) of 3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole and 1.8 g (0.013 mol) of potassium carbonate in 45 mL of methyl-*iso*-butylketone. The reaction mixture was refluxed for 18 h. The crude mixture was filtered to remove inorganic salts and the solvent was removed under reduced pressure affording 3.3 g of a crude oil. The crude mixture

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

44

was purified by flash chromatography over silica gel affording 1.5 g (48% of yield) of 2-(2-(4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. This ester was dissolved in a mixture of 25 mL of methanol/THF 3:2 and hydrolysed with 2N NaOH at room temperature for 16 hours. The crude mixture was neutralised with 2N HCl aqueous solution and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was precipitated with dichloromethane and then recrystallised with methanol affording 1.3 g of the expected acid.

Melting point 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).

Examples 11, 12, 14, 15, and 18

These examples were prepared following the procedure described in Example 13 using the suitable methanesulfonate or bromide in part B. The ESI/MS data and yields are summarised in table 4.

Table 4. Examples 11, 12, 14, 15, and 18

Example	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Yield % (mg obtained)	Purity %
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

25

Example 16

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

45

Preparation of 2-[2-(4-{1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl}piperidin-1-yl)ethoxy]benzoic acid

5 A. Preparation of 4-{1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 2.2 g (8.1 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 2.68 g (10 mmol) of 5-(3-bromo-propoxy)-benzo[1,3]dioxole. After standard work-up, 3.8 g (100% of yield) of the expected product was obtained.

10 B. Preparation of 1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 2.68 g (8.1 mmol) of 4-{1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester.

15 C. Preparation of 2-[2-(4-{1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl}piperidin-1-yl)ethoxy]benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D), starting with 8.1 mmol of 1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 2.3 g (11 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After the standard work-up, 2.68 g of the corresponding acid was obtained. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 1.15 g (26% of yield) of the expected acid.

20 Melting point 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-

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

46

6.63 (m, 1H), 6.78-6.80 (d, 2H), 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).

5. Example 19

Preparation of 2-(2-(4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

A. Preparation of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

10 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 3.5 g (13 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 1.9 mL (16 mmol) of 2-chloro-5-chloromethyl-thiophene. After standard work-up, 15 5.2 g (99% of yield) of the expected product was obtained.

B. Preparation of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 5.21 g (13 mmol) of 4- 20 [1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up 4.19 g (97% of yield) of the expected product were obtained.

C. Preparation of 2-(2-(4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

25 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D), starting with 4.21 mmol (13 mmol) of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 3.6 g (17 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After the standard work-up, 2.47 g of the 30 corresponding acid was obtained. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 1.2 g (17% of yield) of the pure acid.

Melting point 178-179°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

47

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),
5 7.64-7.68 (d, 1H).

Example 21

Preparation of 2-(2-(4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-
indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

10 A solution of 2.75 g (7 mmol) of 2-(2-(4-(1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid methyl ester (prepared
as in Example 1, part D) in 10 mL of anhydrous DMF was added
to a suspension of 0.36 g (9.1 mmol) of a NaH (60% dispersion
in mineral oil) in 5 mL of anhydrous DMF under an inert
15 atmosphere. After stirring for 30 minutes at room
temperature, a solution of 1.1 mL (8.4 mmol) of 2-(3-chloro-
propyl)-[1,3]dioxolane in 3 mL of DMF was added. The crude
mixture was stirred at room temperature for 16 hours and the
solvent was removed under reduced pressure. The residue
20 obtained was dissolved with 150 mL of ethanol and 6 mL of a
2N NaOH aqueous solution were added. After 12h at room
temperature, the solvent was removed under reduced pressure.
The crude mixture was dissolved with 50 mL of water and
neutralised with a 2N HCl aqueous solution. The crude mixture
25 was purified by flash chromatography over silica gel
affording 0.83 g (29% of yield) of the expected product.
Melting point 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),
30 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).

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

48

Example 22

Preparation of 2-[2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid

A. Preparation of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole

5 This compound was prepared following the procedure described in example 1 (parts A and B) starting with 1 g (7.4 mmol) of 6-fluoroindol and 2.84 g (18.5 mmol) of 4-piperidone monohydrate hydrochloride. In this case, the hydrogenation step took place for 1 hour at 30 psi and the catalyst used
10 was platinum (IV) oxide. 0.640 g (51% yield) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

ESI/MS m/e = 219 [(M+1)⁺, C₁₃ H₁₅ F N₂]

B. Preparation of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

15 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part A) starting with 4.4 g (20 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole. After standard work-up, 5.2 g (90% of yield) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

C. Preparation of 4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was obtained following procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 5 hours, starting
25 with 5 g (17.2 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were and 3.2 g (20 mmol) of 2-bromomethyl-furan. After standard work-up, 6.4 g (99% of yield) of 4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

D. Preparation of 6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole

30 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 6.4 g (17.2 mmol) of 4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 4.4 g

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

49

(86% of yield) of 6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

E. Preparation of 2-(2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid

5 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part E) starting with 2 g (6.5 mmol) of 6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 1.5 g (7.1 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification by flash chromatography over silica gel, 0.9 g (30% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 174-175°C

10 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).

Example 23

20 Preparation of 2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid

A. Preparation of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, 25 starting with 4 g (0.015 mol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 2.07 mL (0.018 mol) of 2-(2-bromo-ethyl)-(1,3)dioxolane. After standard work-up, 5.3 g of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

30 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).

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

50

B. Preparation of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was obtained following the procedure described in example 13 (part C) starting with 5.3 g (0.015 mol) of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 4g (89% of yield) of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

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

10 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), 4.20-4.4.27 (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. Preparation of 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid

15 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 3 g (0.01 mol) of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 2.8 g (0.013 mol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 1.86 g (40% of yield) of 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid.

Melting point 118-120°C

25 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), 7.26-7.25 (t, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.49-7.54 (t, 1H), 7.61-7.63 (d, 1H), 30 7.90-7.93 (d, 1H).

Example 24

Preparation of 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

51

A. Preparation of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part A) starting with 0.4 g (1.83 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole, 0.2 mL (2.13 mmol) of ethyl chloroformate and 0.32 mL (2.13 mmol) of triethylamine. 0.32 g (60% yield) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.1 g (0.37 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 0.081 g (0.45 mmol) of 2-(2-bromo-ethyl)-[1,3]dioxolane. 0.170 g (quantitative yield) of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

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

C. Preparation of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in Example 13 (part C) starting with 170 g (0.448 mmol) of 4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. 0.04 g (28% yield) of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

ESI/MS m/e = 319 [(M+1)⁺, C₁₈ H₂₃ F N₂ O₂]

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. Preparation of 2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

52

This compound was prepared following the procedure described in Example 13 (part D) starting with 0.04 g (0.11 mmol) of 1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.03 g (0.15 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After purification over a Varian C18 column, 0.012 g (22% yield) were obtained.

Melting point 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).

Example 25

15 Preparation of 3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 4 g (15 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 30 mL of a freshly prepared 2-bromomethyl-thiophene 0.61M solution in anhydrous ethyl ether. After standard work-up, 5.6 g (100% of yield) of the

25 expected product was obtained.

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 5.6 g (15 mmol) of 4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up 4.35 g (98% of yield) of the expected product were obtained.

C. Preparation of 3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

53

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D), starting with 4.35 mmol (15 μ mol) of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole and 4.58 g (20 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After the standard work-up, 3.3 g of the corresponding acid was obtained. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 0.64 g (10% of yield) of the pure acid.

Melting point 228-229°C

10 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).

15

Example 26

Preparation of 3-(4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid

20 A. Preparation of 4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 16 hours, starting with 11 g (40 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 7.2 g (44 mmol) of 3-chloromethyl-pyridine hydrochloride. After standard work-up, 25 13 g of a crude oil was obtained. This crude was precipitated with ethyl ether affording 10.8 g (90% of yield) of a white solid.

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indole

30 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 10.8 g (30 mmol) of 4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up 9.3 g of a crude oil 35 were obtained. The corresponding fumarate derivative was

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

54

prepared in ethanol affording 9.8 g of a white solid. After treatment with aqueous NaOH and extraction with ethyl acetate, 5.3 g (62% of yield) of pure 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indole were obtained.

5 C. 3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A solution containing 1.2 g (52 mmol) of 3-bromomethylbenzoic acid methyl ester in 10 mL of anhydrous dichloromethane was added dropwise over a solution of 1.5 g (5 mmol) 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indole and 10 0.8 mL (55 mmol) of triethylamine in 35 of anhydrous dichloromethane. After stirring at room temperature for 5 hours, the crude mixture was washed with water, saturated solution of sodium hydrogencarbonate and water. The organic 15 phase was dried and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 0.95 g (43% of yield) of 3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester. This ester 20 was dissolved in 15 mL of methanol and hydrolysed with NaOH 1N at room temperature for 12 hours. The crude mixture was neutralised with HCl 1N and then the solvent was removed under reduced pressure. The solid residue was washed with water and dichloromethane and the corresponding acid (0.6 g, 25 77% of yield) was isolated by filtration.

Melting point 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), 30 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), 8.43-8.47 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

Example 27

35 Preparation of 3-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

55

This compound was prepared following the procedure described in example 19 (part C) starting with 1.48 mmol (4.48 μ mol) of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 1.0 g (8.8 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. The crude mixture was purified by flash chromatography over silica gel affording 0.29 g (14% of yield) of the pure acid.

Melting point 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).

Example 28

15 Preparation of 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

A. Preparation of 3-{4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid methyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.2 g (1 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.29 g (1.3 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After ionic exchange purification, 0.276 g (79% of yield) of 3-{4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid methyl ester were obtained.

25 B. Preparation of 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.046 g (0.13 mmol) of 3-{4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid methyl ester and 0.019 mL (0.16 mmol) of 2-(2-bromo-ethyl)-[1,3]dioxolane. After the described purification, 0.023 g (40% of yield) of the expected acid was obtained.

35 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),

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

56

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).

5

Examples 29-33

These compounds were prepared following the procedure described in example 28. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 5.

10

Table 5. Examples 29-33

Example	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	Yield % (mg obtained)	Purity %
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

Example 34

15 Preparation of 2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.2 g (1 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.34 g (1.3 mmol) 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After ionic exchange purification, 0.273 g (70% of yield) of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester were obtained.

25

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

57

B. Preparation of 2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.054 g (0.13 mmol) of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid methyl ester and 0.029 mg (0.16 mmol) of 3-chloromethylpyridine hydrochloride. After the described purification, 0.007 g (11% of yield) of the expected acid was obtained.

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).

15 Examples 35-39

These compounds were prepared following the procedure described in example 34. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 6.

20 Table 6. Examples 35-38

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

Example 39

Preparation of 4-bromo-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

25 A. Preparation of 4-bromo-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

58

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.2 g (1 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.39 g (1.3 mmol) 4-bromo-3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After ionic exchange purification, 0.196 g (46% of yield) of 4-bromo-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester were obtained.

B. Preparation of 4-bromo-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.055 g (0.13 mmol) 4-bromo-3-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester and 0.034 mg (0.16 mmol) 2-bromomethyl-[1,3]dioxolane. After the described purification, 0.021 g (32% of yield) of the expected acid was obtained.

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).

Examples 40-45

These compounds were prepared following the procedure described in example 39. The BSI/MS data, yields and purity are summarised in table 7.

Table 7. Examples 40-45

Example	BSI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
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

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

59

45	592	65 (30 mg)	93
----	-----	------------	----

Example 46

Preparation of 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 2-fluoro-5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.2 g (1 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.33 g (1.3 mmol) 5-bromomethyl-2-fluoro-benzoic acid ethyl ester. After ionic exchange purification, 0.30 g (79% of yield) of 2-fluoro-5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.063 g (0.17 mmol) of 2-fluoro-5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid ethyl ester and 0.035 mg (0.21 mmol) of 3-chloromethylpyridine hydrochloride. After the described purification, 0.053 g (71% of yield) of the expected acid was obtained.

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).

Examples 47-52

These compounds were prepared following the procedure described in example 46. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 8.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

60

Table 8. Examples 47-52

Example	ESI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
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

Example 53

Preparation of 2-(2-(4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.1 g (0.26 mmol) of 2-(2-(4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid methyl ester and 0.067 g (0.37 mmol) of freshly prepared tetrahydro-furan-3-ylmethyl methanesulfonate. After standard purification, 0.045 g (39% of yield) of the expected acid were obtained.

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).

Examples 54-57

These compounds were prepared following the procedure described in example 53 starting with the suitable methanesulfonate or halide. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 9.

Table 9. Examples 54-57

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

61

Example	ESI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
54	478	10 (8 mg)	82
55	449	50 (58 mg)	80
56	445	23 (26 mg)	82
57	470	11 (14 mg)	64

Example 58

Preparation of 3-{4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.1 g (0.28 mmol) of 3-{4-[1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid methyl ester (example 28, part A) and 0.72 g (0.4 mmol) of (tetrahydro-furan-3-yl)-methanesulfonate. After standard purification, 0.04 g (34% of yield) of the expected acid were obtained.

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).

Examples 59-51

These compounds were prepared following the procedure described in example 58 starting with the suitable methanesulfonate or halide. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 10.

Table 10. Examples 59-61

Example	ESI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
---------	----------------------------------	-----------------------	----------

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

52

59	419	39 (46 mg)	85
60	445	17 (24 mg)	81
61	415	10 (9 mg)	63

Example 62

Preparation of 2-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinic acid

A. Preparation of 2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.5 g (2.5 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.65 g (3.25 mmol) of 2-bromomethyl-nicotinic acid ethyl ester. After the standard purification, 0.84 g (92% of yield) of 2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 2-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.76 g (0.21 mmol) of 2-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-nicotinic acid ethyl ester and 0.04 g (0.25 mmol) of 3-chloromethyl-pyridine hydrochloride. After standard purification, 0.040 g (45% of yield) of the expected acid were obtained.

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).

Examples 63-64

These compounds were prepared following the procedure described in example 62 starting with the suitable

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

63

methanesulfonate or halide. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 11.

Table 11: Examples 63-64

Example	ESI/MS m/e (M+H) ⁺	Yield % (mg obtained)	Purity %
63	449	54 (50 mg)	51
64	432	21 (19 mg)	87

5

Example 65

Preparation of 3-{4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

10 A. Preparation of 3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.5 g (2.3 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.7 g (3 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid. After the standard purification, 15 0.842 g (93% of yield) of 3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester were obtained.

20 B. Preparation of 3-{4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.07 g (0.19 mmol) of 3-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid methyl ester and 0.05 g (0.29 mmol) of 2-chloro-5-chloromethyl-thiophene. After standard purification, 0.01 g (10% of the yield) of the expected acid were obtained.

25 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,

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

64

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).

Examples 66-67

5 Compounds 66 and 67 were prepared following the procedure described in example 65 starting with the suitable methanesulfonate or halide. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 11.

10 Table 11. Examples 66-67

Example	ESI/MS m/e (M+1) ⁺	Yield % (mg obtained)	Purity %
66	463	17 (15 mg)	67
67	463	15 (13 mg)	76

Example 68

Preparation of 2-methoxy-5-{4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid.

15 A. Preparation of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.5 g (2.5 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.88 g (3.2 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard purification, 0.83 g (91% of yield) of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester were obtained.

25 B. Preparation of 2-methoxy-5-{4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.07 g (0.18 mmol) of 5-[4-(1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester and 0.05 g (0.25 mmol) of 2-thiophen-2-yl-

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

65

ethyl methanesulfonate. After the standard purification, 0.009 g (10% of yield) of the expected acid was obtained.

Examples 69 and 70

- 5 A. Preparation of 5-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (part D) starting with 0.5 g (2.2 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.8 g (2.9 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard purification, 0.91 g (100% of yield) of 5-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester were obtained.

- 15 B. Preparation of 5-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid and 5-[4-[6-fluoro-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

These compounds were prepared following the procedure described in example 1 (part E) starting with 0.07 g (0.17 mmol) of 5-[4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester.

Example	ESI/MS m/e (M-1) ⁺	Yield % (mg obtained)	Purity %
69	493	17 (13 mg)	91
70	496	14 (12 mg)	75

Example 71

- 25 Preparation of 5-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

66

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 0.47 g (1.2 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 0.62 g (2.9 mmol) of 2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl methanesulfonate. The reaction mixture was stirred at 40°C for 24 hours. After standard work-up and purification, 0.47 g (51% of yield) of 4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.47 g (1.2 mmol) of 4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.2 g (53% of yield) of 1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 5-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.06 g (0.19 mmol) of 1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.071 g (0.26 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard purification, 0.019 g (65% of yield) were obtained.

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).

Example 72

Preparation of 3-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

67

This compound was prepared following the procedure described in example 71 (part C) starting with 0.06 g (0.19 mmol) of 1-(2-[1,4-dioxan-2-yl-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.060 g (0.26 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard purification, 0.037 g (75% of yield) were obtained.

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).

Example 73

15 Preparation of 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 25 (part C) starting with 1.90 g (0.065 mol) of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole and 1.92 (0.071 mol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard purification and recrystallisation with ethanol, 1.2 g (40% of yield) of the expected acid.

Melting point 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).

30 Example 74

Preparation of 4-bromo-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

68

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 11 g (40 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 8 g (48 mmol) of 4-chloromethyl-pyridine hydrochloride, stirring at room temperature for 18 hours. After standard work-up, 11.8 g (81% of the yield) of 4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 11.8 (0.032 mol) of 4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After purification through the fumarate derivative as described in example 26 (part B), 6 g (64% of yield) of 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 4-bromo-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 1.5 g (50 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indole and 1.7 g (55 mmol) of 4-bromo-3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and recrystallisation with ethyl ether, 1.7 g (68% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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).

Example 75

Preparation of 2-methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

69

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 1 g (3.2 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole and 1.15 g (4.2 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up and purification, 1.16 g (76% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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).

Example 76

15 Preparation of 3-[4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B), starting with 11 g (40 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 9 g (48 mmol) of 4-(2-chloro-ethyl)-morpholine hydrochloride. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After standard work-up and purification, 13.5 g (88% of yield) of 4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 13.5 g (35 mmol) of 4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 9.5 g (87% of yield) of 1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

70

C. Preparation of 3-{4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.4 g (7.5 mmol) of 1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 1.8 g (7.8 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification, 0.75 g (22% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 186-191°C

10 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), 5.96-7.00 (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).

15

Exempla 77

Preparation of 2-[2-(4-{1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid

A. Preparation of 4-{1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 11 g (40 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 9.6 g (48 mmol) of 5-(2-chloro-ethoxy)-benzo[1,3]dioxole. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After standard work-up and purification, 10.5 g (60% of yield) of 4-{1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 12.5 g (0.028 mmol) of 4-{1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

71

work-up, 9 g (87% of yield) of 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 2-[2-(4-{1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid

- 5 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.3 g (6.2 mmol) of 1-[2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl]-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 1.5 g (7.1 mmol) of 2-(2-chloroethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and recrystallisation with methanol, 1.6 g (49% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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).

20 Example 78

Preparation of 5-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

- 25 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 4 g (13.8 mmol) of 4-[6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 24, part A) and 3.3 g (16 mmol) of 2-thiophen-3-yl-ethyl methanesulfonate. The reaction mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After standard work-up, 5.6 g (100% of yield) of 4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

72

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 5.6 g (13.8 mmol) of 4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 4.5 g (99% of yield) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 5-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.3 g (6.9 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole and 2 g (7.5 mmol) of 3-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up and recrystallisation with methanol, 1 g (29% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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).

Example 79

25 Preparation of 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 2.2 g (7.5 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 24, part A) and 1.1 mL (8.8 mmol) of 2-chloro-5-chloromethyl-thiophene. The reaction mixture was stirred at

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

73

room temperature for 18 hours. After standard work-up, 2.2 g (68% of yield) of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

5 B. Preparation of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 4.4 g (10.4 mmol) 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 2.4 g (67% of yield) of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

10 C. Preparation of 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.4 g (6.9 mmol) of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 2 g (7.5 mmol) of 3-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.7 g (20% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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), 6.95-7.09 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H).

Example 80

30 Preparation of 5-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

74

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 4 g (13.8 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 24, part A) and 17 ml (16 mmol) of a freshly prepared solution 0.94 M in ethyl ether of 3-bromomethyl-furan. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After standard work-up, 5.3 g (99% of yield) of 4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

10 B. Preparation of 6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 5.3 g (13.7 mmol) of 4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 3.5 g (86% of yield) of 6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 5-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

20 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.1 g (6.9 mmol) of 6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 2 g (7.5 mmol) of 3-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.9 g (28% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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), 3.81 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.76-6.92 (m, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H), 7.72 (s, 1H).

Example 81

Preparation of 3-[4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

75

A. Preparation of 4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 11 g (40 mmol) 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl and 8.6 g (48 mmol) of a freshly prepared 2-pyridin-2-yl-ethyl methanesulfonate. The reaction mixture was stirred at 60°C for 18 hours. After standard work-up, 3.2 g (21% of yield) 4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 8.8 g (12.9 mmol) of 4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 3.4 g (87% of yield) of 3-piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 3-[4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 3.4 g (11 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indole and 2.7 g (11.5 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and recrystallisation with dichloromethane/methanol, 1.4 g (29% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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).

Example 32

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

76

Preparation of 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

5 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 4 g (13.8 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 24, part A) and 16 mL of (16 mmol) of a freshly prepared 1M solution in ethyl ether of 2-bromomethyl-10 thiophene. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After standard work-up, 5.42 g (100% of yield) of 4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

15 B. Preparation of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 9.4 g (13.8 mmol) of 4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-20 carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 2.9 g (69% of yield) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole were obtained.

C. 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

25 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.9 g (9.2 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole and 2.7 g (11.5 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up, 1.2 g (27% of yield) of 30 the expected acid were obtained.

Melting point 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-

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

77

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).

Example 83

5 Preparation of 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

A. Preparation of 4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 9.4 g (34.4 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 40 mL of (40 mmol) of a freshly prepared 1M solution in ethyl ether of 2-bromomethyl-furan. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After standard work-up, 13.2 g (100% of yield) of 4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole

20 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 13.2 g (37 mmol) of 4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 10.2 g (98% of yield) of 1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.8 g (10 mmol) of 1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 2.5 g (11 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 1.5 g (36% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 154-155°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

78

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
5 (s, 1H).

Example 84

Preparation of 2-(2-{4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-
indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid

10 This compound was prepared following the procedure described
in example 13 (part D) starting with 0.58 g (1.84 mmol) of 1-
(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-indole
(example 71, part B) and 0.51 g (2.39 mmol) of 2-(2-chloro-
ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and
15 purification by flash chromatography over silica gel, 0.18 g
(20% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 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),
20 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).

25 Example 85

Preparation of 5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described
in example 13 (part D) starting with 1.9 g (6.5 mmol) of 1-
30 furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole (example 83,
part B) and 1.9 g (7.1 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-
benzoic acid ethyl ester. After standard work-up and
recrystallisation with ethanol, 0.5 g (16% of yield) of the
expected acid were obtained.

35 Melting point 237-238°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

79

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).

5

Example 85

Preparation of 5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

10 A. Preparation of 4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 4 g (13.7 mmol) 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 16 mL (16 mmol) of a freshly prepared 1M solution in ethyl ether of 3-bromomethyl-furan. The reaction mixture was stirred at 15 room temperature for 18 hours. After standard work-up, 5.3 g (99% of yield) of 4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

20 B. Preparation of 1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 7.3 g (20 mmol) of 4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 5.6 g (99% of yield) of 1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. 5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 1.9 g (6.5 mmol) of 1-furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 1.9 g (7.1 mmol) 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up, 1.2 g (42% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 253-255°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

30

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).

Example 87

Preparation of 3-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

10 A. Preparation of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 1 (parts A and B) starting with 5.9 g (40 mmol) of 5-methoxyindol and 15.5 g (100 mmol) of 4-piperidone. In this case the hydrogenation took place for 24 hours at 30 psi and 15 the catalyst used was platinum (IV) oxide. 6.8 g (74% of yield) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

B. Preparation of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part A) starting with 5.8 g (25 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole. After standard work-up, 6.9 g (91% of yield) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

25 C. Preparation of 4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) starting with 8.7 g (28.6 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 6.9 g (33.4 mmol) of 2-thiophen-3-yl-ethyl methansulfonate. The reaction mixture was stirred at room 30 temperature for 18 hours. After standard work-up, 6.7 g (57% of yield) of 4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

35 D. Preparation of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

81

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 6.6 g (16 mmol) of 4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 5.3 g (97% of yield) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole were obtained.

E. Preparation of 3-(4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 1.7 g (5 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole and 1.3 g (5.5 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 0.8 g (34% of yield) of the expected acid were obtained.

15 Melting point 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), 20 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).

Example 88

Preparation of 2-(2-(4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 87 (part E) starting with 1.7 g (5 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole and 1.2 g (5.5 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification by flash chromatography, 0.6 g (24% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 145-148°C

NMR (300 MHz, DMSO)= 1.94-2.03 (m, 4H), 2.64-2.67 (m, 2H), 35 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),

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

82

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).

Example 89

5 Preparation of 2-{2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

A. Preparation of 4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described
10 in example 13 (part B) starting with 9.1 g (30 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 87, part B) and 50 mL (50 mmol) of a freshly prepared 1M solution in ethyl ether of 2-bromomethyl-thiophene. The reaction mixture was stirred at room
15 temperature for 18 hours. After standard work-up, 7.7 g (65% of yield) of 4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described
20 in example 13 (part C) starting with 7.7 g (19 mmol) of 4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 5 g (81% of yield) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole were obtained.
25

C. Preparation of 2-{2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described
30 in example 13 (part D) starting with 2.4 g (7.4 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole and 1.8 g (8 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 1.3 g (36% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 150-151°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

83

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).

5

Example 90

Preparation of 3-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 2.4 g (7.4 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole (example 89, part C) and 1.9 g (8 mmol) 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 1.4 g (41% of yield) of the expected acid were obtained.

15 Melting point 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), 6.72-6.78 (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).

20

Example 91

Preparation of 2-methoxy-5-{4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-ylethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid

25 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 1.95 g (5.7 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole (example 87, part E) and 1.7 g (6.2 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up, 1 g (35% of yield) of the expected acid were obtained.

30 Melting point 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-

35

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

84

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).

Example 92

5 Preparation of 2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

A. Preparation of 4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described
10 in example 13 (part B) starting with 8 g (26.4 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (example 87, part B) and 30 mL (30 mmol) of a freshly prepared 1M solution in ethyl ether of 3-bromomethyl-furan. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18
15 hours. After standard work-up, 9.9 g (99% of yield) of 4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole

20 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 9.9 g (25.8 mmol) of 4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 7.5 g (94% of yield) of 1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.
25

C. Preparation of 2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 3.7 g (11.9 mmol) of 1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 3 g (13.9 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 3.2 g (57% of yield) of the expected acid were obtained.

Melting point 153-154°C

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

85

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),
5 7.35-7.40 (m, 2H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s,
1H).

Example 93

Preparation of 3-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-
10 yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described
in example 13 (part D) starting with 3.7 g (11.9 mmol) of 1-
furan-3-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole
(example 92, part B) and 3 g (13 mmol) of 3-bromomethyl-
15 benzoic acid methyl ester. After standard work-up, 2.4 g (45%
of yield) of the expected acid were obtained. In this case a
p-tolensulfonate derivative salt was prepared affording 2.9 g
of white solid.

Melting point 214-215°C
20 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).

25

Example 94

Preparation of 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described
30 in example 13 (part D) starting with 0.05 g (0.18 mmol) of
1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole (example 83,
part B) and 0.056 g (0.23 mmol) of 2-bromomethyl-benzoic
acid ethyl ester. After standard work-up and purification
using a C18 chromatography column, 0.014 g (19% of yield) of
35 the expected acid were obtained.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

86

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).

Example 95**Preparation of 2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid**

10 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.3 g (1.0 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 2.7 mL (1.6 mmol) of a freshly prepared 0.61 M solution of 2-bromomethylfuran in ethyl ether. After standard work-up, 0.33 g (100% of yield) of 4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole

20 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.38 g (1.1 mmol) of 4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.27 g (89% of yield) of 6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.05 g (0.17 mmol) and 30 0.054 g (0.22 mmol) of 2-bromomethyl-benzoic acid ethyl ester. After standard work-up and purification using a C18 chromatography column, 0.021 g (29% of yield) of the expected acid were obtained.

35 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,

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

87

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), 7.23-7.25 (d, 1H), 7.36-7.53 (m, 4H), 8.11-8.14 (dd, 1H).

5 Examples 96 and 97

These compounds were prepared following the procedure described in example 95. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 13.

10 Table 13. Examples 96-97

Example	ESI/MS m/e [(M+2) ⁺]	Yield % (mg obtained)	Purity %
96	433	10% (6 mg)	98
97	463	16% (13 mg)	100

Example 98

Preparation of 4-methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

15 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.06 g (0.19 mmol) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole (example 89, part B) and 0.064 g (0.23 mmol) of 2-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification by chromatography using a C18 column, 0.018 g (19% of yield) of the expected acid were obtained.

25 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).

30 Examples 99-100

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

88

These compounds were prepared following the procedure described in example 98. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 14.

5 Table 14. Examples 99-100

Example	ESI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
99	461	47% (28 mg)	67
100	491	15% (14 mg)	77

Example 101

10 Preparation of 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxy-benzoic acid

A. Preparation of 4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.3 g (1.0 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 2.11 mL (1.3 mmol) of a freshly prepared 0.61 M solution of 2-bromomethylfuran in ethyl ether. After standard work-up, 0.38 g (100% of yield) of 4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole

25 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.38 g (1.1 mmol) of 4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.27 g (86% of yield) 1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

89

C. Preparation of 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-4-methoxy-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.05 g (0.17 mmol) of 1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.057 g (0.22 mmol) of 2-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification by chromatography using a C18 column, 0.029 g (36% of yield) of the expected acid were obtained.

10 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, 2H), 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).

15

Examples 102-105

These compounds were prepared following the procedure described in example 101. The ESI/MS data, yields and purity are summarised in table 15.

20

Table 15. Examples 102-105

Example	ESI/MS m/e ((M+1) ⁺)	Yield % (mg obtained)	Purity %
102	445	24% (28 mg)	85
103	445	38% (34 mg)	64
104	475	23% (18 mg)	98
105	475	18% (14 mg)	74

Example 106

25 Preparation of 4-methoxy-2-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.05 g (0.16 mmol) of 5-

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

90

methoxy-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole (example 87, part D) and 0.054 g (0.21 mmol) of 2-bromomethyl-4-methoxy-benzoic acid methyl ester. After standard work-up and purification by chromatography using a C18 column, 0.019 g (24% of yield) of the expected acid were obtained.

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)...

Example 107

15 Preparation of 2-[2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.1 g (0.33 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indole (example 82, part B) and 0.092 g (0.42 mmol) 2-(2-chloroethoxy)-benzoic acid acid methyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column.

20 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).

Example 108

Preparation of 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

25 A. Preparation of 4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

91

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.1 g (0.34 mmol) of 4-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 0.77 mL (0.45 mmol) of a freshly prepared 0.58 M solution of 3-bromomethylthiophene in ethyl ether. After standard work-up, 0.13 g (100% of yield) 4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

10 B. Preparation of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.13 g (0.34 mmol) of 4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.12 g (99% of yield) 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole were obtained.

15 C. 5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid

20 This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.12 g (0.34 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole and 0.11 g (0.44 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column.

25 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).

Example 109

Preparation of 2-(2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

92

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.98 g (0.31 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole (example 108, part B) and 0.39 g (0.40 mmol) 2-(2-chloroethoxy)-benzoic acid methyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column.

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).

Example 110

Preparation of 2-(2-{4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.1 g (0.31 mmol) of 6-fluoro-3-piperidin-4-yl-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indole (example 78, part B) and 0.09 g (0.42 mmol) of 2-(2-chloroethoxy)-benzoic acid ethyl ester. After purification by HPLC-MS using a C-18 column, 0.01 g (99% of purity) of 2-(2-{4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid were obtained.

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).

Examples 111-112

These compounds were prepared following the procedure described in example 110 using the suitable halides. The RSI/MS data and purity are summarized in table 16.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

93

Table 16. Examples 111-112

Example	ESI/MS m/e (M+1) ⁺	mg obtained	Purity %
111	514	6	99
112	463	10	97

Example 113

5 Preparation of 2-{2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

A. Preparation of 4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described
 10 in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 4 g (13.2 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 2.65 g (15 mmol) of 3-bromomethylthiophene. After standard work-up, 4.5 g (87%
 15 of yield) of 4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

B. Preparation of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described
 in example 13 (part C) starting with 4.5 g (11.2 mmol) of 4-
 20 (5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 3.4 g (93% of yield) of 5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 2-{2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described
 in example 13 (part D) starting with 3.3 g (10 mmol) of 5-
 methoxy-3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole and
 2.6 g (12 mmol) of 2-(2-chloro-ethoxy)-benzoic acid ethyl
 30 ester. After standard work-up and recrystallisation with

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

94

ethanol, 1.8 g (37 % of yield) of the expected acid were obtained.

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).

Examples 114-116

10 These compounds were prepared following the procedure described in example 113 using 0.3 mmol of the suitable indols and halides. The crude mixtures were purified by HPLC-MS using a C-18 column. The ESI/MS data and purity are summarised in table 17.

15

Table 17. Examples 114-116

Example	esi/ms m/e (M+1) ⁺	mg obtained	Purity %
114	461	3	100
115	526	7	98
116	496	3	100

Example 117

Preparation of 2-methoxy-5-([4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

20

A. Preparation of 4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

25

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.2 g (0.73 mmol) of 4-(1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 1.64 mL (0.95 mmol) of a freshly prepared 0.6 M solution of 3-bromomethylthiophene in ethyl ether. After standard work-up, 0.27 g (100% of yield) of 4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

30

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

95

B. Preparation of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.27 g (0.73 mmol) of 4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.22 g (100% of yield) of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole were obtained.

C. Preparation of 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.1 g (0.38 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole and 0.13 g (0.48 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxy-benzoic acid ethyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column, and 0.002 g (94% of purity) of the expected acid were isolated.

NMR (300 MHz, DMSO) δ : 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).

Example 118

Preparation of 3-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 117 (part C) starting with 0.1 g (0.38 mmol) of 3-piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indole and 0.1 g (0.48 mmol) of 3-bromomethyl-benzoic acid methyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column, and 0.005 g (98% of purity) of the expected acid were isolated.

Example 119

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

96

Preparation of 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoic acid

5 A. Preparation of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part B) at room temperature for 15 hours, starting with 0.1 g (0.33 mmol) of 4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester and 0.052 mL (0.43 mmol) of 2-chloro-5-chloromethyl-thiophene. After standard work-up, 0.06 g (44% of yield) of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester were obtained.

15 B. Preparation of 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part C) starting with 0.06 g (0.15 mmol) of 4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. After standard work-up, 0.05 g (89% of yield) 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole were obtained.

20 C. Preparation of 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoic acid

This compound was prepared following the procedure described in example 13 (part D) starting with 0.05 g (0.13 mmol) 1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-3-piperidin-4-yl-1H-indole and 0.05 g (0.18 mmol) of 5-bromomethyl-2-methoxybenzoic acid ethyl ester. The crude mixture was purified by HPLC-MS using a C-18 column, and 0.002 g (99% of purity) of the expected acid were isolated.

35 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,

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

97

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).

Examples 120-121

5 These compounds were prepared following the procedure described in example 119 with the corresponding halides. The crude mixtures were purified by flash chromatography using a C-18 column. The ESI/MS data and purity are summarised in table 18.

10

Table 18. Examples 120-121

Example	ESI/MS m/e (M+1) ⁺	mg obtained	Purity %
120	475	4 (12%)	80
121	505	5 (14%)	73

15

Example 122

Preparation of a pharmaceutical composition: Syrup

1000 bottles (150 ml volume) each containing a solution of
 20 750 mg of 2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid were prepared as follows:

25	2-(2-[4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid	750 g
	glycerin	15,000 g
	hydrogenated castor oil-ethylene oxide	1,500 g
	sodium methyl p-hydroxybenzoate	240 g
	sodium propyl p-hydroxybenzoate	60 g
30	sodium saccharin	300 g
	flavouring	q.s
	sodium hydroxide g.s.	pH = 4

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

98

demineralised water q.s. 150 litres

Procedure:

To a solution of the sodium methyl (and propyl) p-hydroxybenzoates and sodium saccharin in 30 litres of demineralised water, an aqueous glycerin solution and hydrogenated castor oil-ethylene oxide was added. After stirring, the 2-(2-{4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid was added and homogenized to reach complete dissolution. After this, the flavouring agent was mixed into the solution with vigorous stirring, and the mixture was made up to final volume with demineralised water. The resultant solution was filled into 150 ml bottles using an appropriate filling machine.

15

Example 123

Preparation of a pharmaceutical composition: capsules

50,000 capsules each containing 50 mg of 2-(2-{4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid were prepared from the following formulation:

2-(2-{4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid	2,500 g
magnesium stearate	225 g
lactose spray dried	18,350 g
cross-linked sodium carboxymethylcellulose	900 g
sodium lauryl sulphate	450 g

Procedure:

The 2-(2-{4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid, sodium lauryl sulphate, lactose and cross-linked sodium carboxymethylcellulose were mixed together and passed through a screen with an opening of 0.6 mm. The magnesium stearate was added and the mixture encapsulated into gelatine capsules of appropriate size.

35 Example 124

Preparation of a pharmaceutical composition: tablets

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

99

100,000 tablets each containing 25 mg of 2-{2-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid were prepared from the following formulation:

5	2-{2-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid	2,500 g
	microcrystalline cellulose	1,650 g
	lactose spray dried	9,620 g
	carboximethyl starch	570 g
	sodium stearyl fumarate	80 g
10	colloidal silicon dioxide	80 g

Procedure:

All the powders were passed through a screen with apertures of 0.6 mm. They were then all mixture in a suitable mixer for 30 minutes and compressed into 145 mg tablets using 6 mm discs and flat bevelled punches. The desintegration time of the tablets was about 60 seconds.

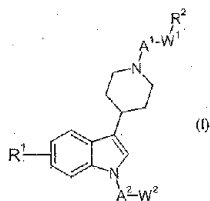
WO 02/36589

PCT/EP01/12450

100

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



wherein:

- A^1 represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneedio, alkanoylene or hydroxyalkylene group;
 A^2 represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneedio, alkanoylene or an alkyleneoxyalkylene group;
 W^1 represents a phenylene, furanylene or pyridinylene group which is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkoxy groups and/or alkyl groups;
 W^2 represents a 3-10 membered monocyclic or bicyclic group containing from 1 to 3 heteroatoms said group being unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkyl groups, alkoxy groups and/or oxo groups;
 R^1 represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl, alkoxy or methylamino group; and
 R^2 represents a carboxyl group; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein A^1 represents a C_{1-3} alkylene or C_{1-5} alkyleneoxy group.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

101

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein A² represents a C₁₋₈ alkylene, C₁₋₈ alkanoylene, C₁₋₈ alkyleneoxy, C₁₋₈ alkyleneethio or C₁₋₈ alkyleneoxy-C₁₋₈ alkylene group.
4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein W¹ represents an unsubstituted phenylene, furanylene or pyridinylene group or a phenylene group substituted by one or two substituents selected from fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, methyl groups and methoxy groups.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein the heteroatom(s) contained in the substituent W² are selected from oxygen, sulphur and nitrogen.
6. A compound according to claim 5 wherein W² represents a dioxolanyl, dioxanyl, pyrazolidinyl, isoindolinyl, benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, imidazolyl, dihydrothiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolidinyl, benzooxazolyl, benzothieryl, pyranyl, benzofuranyl, isobenzylfuranyl, chromenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, furazanyl, isochromanyl, chromanyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, indolinyl, morpholinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyll, isoindolyl, indolyl, indazolyl, quinazolinyll, isoquinazolinyll, quinolyl, phtalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyll, quinazolinyll or cinnolinyl group which is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, C₁₋₇ alkyl groups, C₁₋₇ alkoxy groups and/or oxo groups.
7. A compound according to claim 6 wherein W² represents a dioxolanyl, dioxanyl, pyrazolidinyl, benzodioxolanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, oxetanyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl or benzooxazolyl group which is unsubstituted or substituted by one or more fluorine atoms, chlorine atoms, bromine atoms, C₁₋₄ alkyl groups, C₁₋₄ alkoxy groups and/or oxo groups.

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

102

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein R¹ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, methoxy or methylamino group.

9. A compound of formula (I) according to claim 1 which is:
- 2-{2-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
10. 2-{2-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(3-pyrrol-1-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(3-thiophen-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
15. 2-[2-[4-[1-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 2-[2-[4-[1-[2-(2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-ethyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
20. 2-[2-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 2-(2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
25. 2-[2-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
30. 2-(2-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-[2-[4-[1-[3-(tetrahydro-furan-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 2-(2-[4-[1-(4-[1,3]dioxolan-2-yl-butyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
35. 2-[2-[4-[1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)propyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

103

- 2-[2-(4-{1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-1H-indol-3-yl}-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid;
2-[2-[4-[1-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
5 2-(2-(4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid;
2-[2-(4-[1-[4-(5-methyl-2-oxo-benzooxazol-3-yl)-butyl]-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid;
2-(2-(4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid;
10 2-[2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
2-(2-(4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid;
15 2-(2-(4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-5-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid;
3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
20 3-[4-(1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
25 3-[4-(1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl]-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
30 3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
35 2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

104

- 5-(4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoic acid;
5-(4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxy-benzoic acid;
5 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-methoxy-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
4-bromo-3-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
10 4-bromo-3-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
4-bromo-3-[4-(1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
15 4-bromo-3-[4-(1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
4-bromo-3-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-(4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
20 3-(4-[1-(3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-4-bromo-benzoic acid;
2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
25 5-(4-[1-(2-[1,3]dioxolan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluoro-benzoic acid;
5-(4-[1-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluoro-benzoic acid;
2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
30 5-(4-[1-(3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-propyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-2-fluoro-benzoic acid;
5-[4-(1-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluoro-benzoic acid;
35 2-fluoro-5-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

105

- 2-(2-{4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-(2-{4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid;
- 5 2-(2-{4-[1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-(2-{4-[1-(furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid;
- 2-(2-{4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-benzoic acid;
- 10 3-(4-[1-(tetrahydro-furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 3-(4-[1-(3-methyl-oxetan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 15 3-(4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 3-(4-[1-(furan-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 2-[4-(1-pyridin-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid;
- 20 2-(4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid;
- 2-(4-[1-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-nicotinic acid;
- 25 3-(4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 3-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 3-(4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)-benzoic acid;
- 30 2-methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 5-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
- 35 5-[4-[6-fluoro-1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

106

- 5-{4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxy-benzoic acid;
3-{4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-benzoic acid;
5 2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
4-bromo-3-[4-(1-pyridin-4-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-methoxy-5-[4-[1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
10 3-[4-[1-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-[2-(4-[1-(2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid;
15 5-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
5-[4-(1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
5-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
20 3-[4-[1-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
25 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-(2-[4-[1-(2-[1,4]dioxan-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzoic acid;
5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
30 5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
3-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
35 2-(2-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin-1-yl)-ethoxy)-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

107

- 2-(2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
- 3-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 5 2-methoxy-5-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-
yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 2-[2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 3-[4-(1-furan-3-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
10 ylmethyl]-benzoic acid;
- 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-
benzoic acid;
- 2-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-benzoic acid;
- 15 3-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-benzoic acid;
- 5-[4-(6-fluoro-1-furan-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
- 4-methoxy-2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
20 piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 2-methoxy-5-[4-(5-methoxy-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
- 25 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-4-methoxy-benzoic acid;
- 3-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-benzoic acid;
- 2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
30 ylmethyl]-benzoic acid;
- 5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
- 2-[2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-yl]-ethoxy]-benzoic acid;
- 35 4-methoxy-2-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-
yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

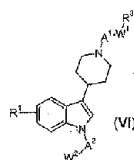
108

- 2-(2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
5-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
5 2-(2-[4-(6-fluoro-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
2-(2-[4-[6-fluoro-1-(2-thiophen-3-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-
piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
2-(2-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indol-3-
10 yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
2-(2-[4-(6-fluoro-1-furan-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
2-(2-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-
piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
15 3-[4-(5-methoxy-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-(2-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-
yl]-piperidin-1-yl]-ethoxy)-benzoic acid;
3-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-
20 yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-
1-ylmethyl]-benzoic acid;
3-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-indol-3-yl)-piperidin-1-
ylmethyl]-benzoic acid;
25 5-[4-[1-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-5-methoxy-1H-indol-3-
yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxy-benzoic acid;
3-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-yl]-
piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
2-methoxy-5-[4-[5-methoxy-1-(2-thiophen-2-yl-ethyl)-1H-indol-3-
30 yl]-piperidin-1-ylmethyl]-benzoic acid;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. A process for producing a compound of formula (I) as
defined in any one of claims 1 to 9, which process comprises
for compounds of formula (I) wherein R² is a carboxyl group,
35 the hydrolysis of a compound of formula (VI).

WO 02/36589

PCT/EP01/12450

109



- wherein A¹, A², W¹, W² and R¹ are as defined in claim 1 and R² is a -COOR⁴ group wherein R⁴ represents a C₁-C₄ alkyl group.
- 5 11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 9 and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
12. A compound according to any one of claims 1 to 9 or a composition according to claim 11 for use in a method of
10 treatment of the human or animal body.
13. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of an allergic disorder or disease.
14. Use according to claim 13 wherein the medicament is
15 for the treatment of bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis, dermatitis or urticaria.
15. A method of treating an allergic disorder or disease which comprises administering to a human or animal patient in need of such treatment an effective amount of a compound
20 according to any one of claims 1 to 9 or a composition according to claim 11.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Into national application No. PCT/EP 01/12450
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D405/14 A61K31/445 A61P43/00 C07D401/14 C07D409/14 C07D413/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 224 919 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 June 1987 (1987-06-10) cited in the application page 31, line 18 - line 22; claim 1	1,11,13
A	WO 95 01350 A (SUMITOMO METAL INDUSTRIES, LTD.) 12 January 1995 (1995-01-12) claims	1,11,13
A	US 5 650 416 A (ALBERT A. CARR ET AL.) 22 July 1997 (1997-07-22) column 39, line 20 - line 32; example 27	1,11,13
P,X	WO 00 75130 A (ALMIRALL PRODESPHARMA, S.A.) 14 December 2000 (2000-12-14) * complete document, in particular example 1,4,8,14,43,46,47,50 132,133,150,157 and 158 *	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 March 2002		04/04/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5010 Patentkanal 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31 - 70) 340-2260, Tx. 31 651 600 nrl Fax. (+31 - 70) 340-2010		Authorized officer Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/12450

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 224919	A	10-06-1987	AT 66224 T 15-08-1991
			AU 601911 B2 20-09-1990
			AU 6581086 A 11-06-1987
			CA 1311754 A1 22-12-1992
			CN 86108205 A , B 17-06-1987
			DE 3680877 D1 19-09-1991
			DK 575386 A 06-06-1987
			EP 0224919 A2 10-06-1987
			ES 2040206 T3 16-10-1993
			FI 864879 A , B, 06-06-1987
			GR 3002606 T3 25-01-1993
			IE 59624 B 09-03-1994
			JP 1824359 C 10-02-1994
			JP 63225374 A 20-09-1988
			KR 8903356 B1 19-09-1989
			KR 8903357 B1 19-09-1989
			KR 8903358 B1 19-09-1989
			NO 864879 A , B, 09-06-1987
			PH 23004 A 24-02-1989
			SU 1597102 A3 30-09-1990
SU 1753948 A3 07-08-1992			
US 4742057 A 03-05-1988			
HU 207315 B 29-03-1993			
ZA 8608751 A 24-06-1987			
WO 9501350	A	12-01-1995	JP 7070112 A 14-03-1995
			AU 673754 B2 21-11-1996
			AU 6983094 A 24-01-1995
			CA 2165792 A1 12-01-1995
			CN 1126471 A 10-07-1996
			EP 0706522 A1 17-04-1996
			WO 9501350 A1 12-01-1995
US 5650416	A	22-07-1997	US 5476861 A 19-12-1995
			US 5371093 A 06-12-1994
			US 5541200 A 30-07-1996
			US 5631268 A 20-05-1997
			US 5602147 A 11-02-1997
			US 5739150 A 14-04-1998
			US 5596003 A 21-01-1997
			AT 206119 T 15-10-2001
			AU 3585593 A 03-09-1993
			CA 2129995 A1 19-08-1993
			DE 69330823 D1 31-10-2001
			DK 626968 T3 31-12-2001
			EP 0626968 A1 07-12-1994
			ES 2163407 T3 01-02-2002
			FI 943727 A 12-08-1994
			HU 71097 A2 28-11-1995
			JP 7506346 T 13-07-1995
			KR 269756 B1 16-10-2000
			MX 9300603 A1 01-09-1993
			NO 942993 A 12-08-1994
NZ 249286 A 27-02-1996			
WO 9316081 A1 19-08-1993			
WO 0075130	A	14-12-2000	ES 2165274 A1 01-03-2002
			AU 5527600 A 28-12-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/EP 01/12450

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0075130	A	BR 0011340 A	05-03-2002
		WO 0075130 A1	14-12-2000
		EP 1183251 A1	06-03-2002
		NO 20015897 A	03-12-2001

[Form PCT/IS/210 (patent family search) July 1999]

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/14	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 413/14	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72) 発明者 フォンケルナ ボウ, シルビア

スペイン国, エー - 0 8 0 1 3 バルセロナ, セー / シシリア, 2 9 0 4 ヌメロ, プリメロ

(72) 発明者 パヘス サンタカナ, リュイス

スペイン国, エー - 0 8 0 2 9 バルセロナ, セー / カラブリア, 2 4 2 - 2 4 4 1 ヌメロ
テルセロ

(72) 発明者 ブイグ ドゥラン, カルレス

スペイン国, エー - 0 8 0 2 4 バルセロナ, セー / アストゥリアス, 9 3 2 ヌメロ - セグンド

(72) 発明者 ソカ プエヨ, リディア

スペイン国, エー - 0 8 0 2 9 バルセロナ, セー / エクアドル, 3 2 6 ヌメロ プリメロ

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 BB09 CC10 CC12 CC25 CC52

CC72 CC75 CC78 CC81 CC82 CC92 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC21 BC36 BC70 BC73 GA02 GA03

GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA34 ZA59

ZA89 ZB13