



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 06 138 T2 2007.05.03**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 497 292 B1**  
(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 06 138.9**  
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/03377**  
(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 745 302.4**  
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/082867**  
(86) PCT-Anmeldetag: **01.04.2003**  
(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **09.10.2003**  
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.01.2005**  
(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **14.06.2006**  
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.05.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 471/04 (2006.01)**  
**C07D 487/04 (2006.01)**  
**A61K 31/437 (2006.01)**  
**A61K 31/498 (2006.01)**  
**A61K 31/5025 (2006.01)**  
**A61K 31/519 (2006.01)**  
**A61K 31/53 (2006.01)**  
**A61P 11/06 (2006.01)**  
**A61P 37/08 (2006.01)**  
**A61P 17/00 (2006.01)**  
**C07D 221/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:  
**200200753 01.04.2002 ES**

(73) Patentinhaber:  
**Almirall-Prodesfarma S.A., Barcelona, ES**

(74) Vertreter:  
**BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:  
**FONQUERNA POU, Silvia, E-08025 Barcelona, ES;**  
**PAGES SANTACANA, Miguel, Luis, E-8029**  
**Barcelona, ES; PUIG DURAN, Carlos, E-08024**  
**Barcelona, ES; CARDUS FIGUERAS, Aranzazu,**  
**E-08780 Pallejá, ES; PRIETO SOTO, Jose Manuel,**  
**08024 Barcelona, ES**

(54) Bezeichnung: **AZAINDOLYLPIPERIDINDERIVATE ALS ANTIHISTAMINIKA UND ANTIALLERGIKA**

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

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

## Beschreibung

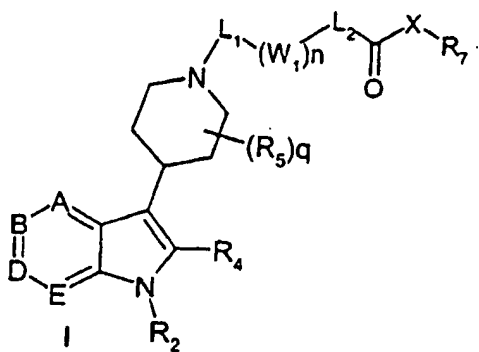
**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Azaindolylpiperidinverbindungen und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben. Diese Verbindungen sind Antagonisten von  $H_1$ -Histaminrezeptoren und sind somit nützlich zur Behandlung von Bronchialasthma, allergischer Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis, Urtikaria und anderen allergischen Erkrankungen.

**[0002]** Aufgrund ihrer Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, erzeugen die meisten kommerziellen Antihistaminika nachteilige Nebenwirkungen, wie etwa Schläfrigkeit und Sedierung. Antihistaminika mit einem Indolylpiperidinkern sind in EP 224 919 und WO 00/75130 offenbart worden. Es ist nunmehr festgestellt worden, daß der Ersatz eines oder mehrerer Kohlenstoffatome des sechsgliedrigen Ringes der Indoleinheit durch die entsprechende Anzahl von Stickstoffatomen die Fähigkeit der Verbindungen, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen, dramatisch senkt, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird.

**[0003]** Somit stellt die vorliegende Erfindung bestimmte neuartige Azaindolylpiperidinverbindungen mit verbesserten antihistaminischen und antiallergischen Wirksamkeiten und einem verringertem Auftreten sedativer und kardiovaskulärer Nebenwirkungen bereit. Azaindolylpiperidine einer unterschiedlichen allgemeinen Struktur sind in EP 842 934 als Serotonin-Agonisten offenbart worden. WO 02/14317 und WO 02/20013 betreffen substituierte Pyrazole zur Verwendung bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen, die durch Cathepsin S vermittelt sind.

**[0004]** Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung sind, ein Verfahren zur Herstellung besagter Verbindungen; pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge besagter Verbindungen umfassen; die Verwendung der Verbindungen bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die dafür empfänglich sind, durch Antagonismus von  $H_1$ -Histaminrezeptoren verbessert zu werden, wie etwa allergischen Erkrankungen; und Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die empfänglich sind für Linderung durch Antagonismus von  $H_1$ -Histaminrezeptoren, wie etwa allergischen Erkrankungen, die die Verabreichung der Verbindungen der Erfindung an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf, umfassen, bereitzustellen.

**[0005]** Gemäß der vorliegenden Erfindung werden neuartige Azaindolylpiperidinverbindungen bereitgestellt, die dargestellt werden durch die allgemeine Formel I



wobei:

jedes von A, B, D und E unabhängig ein Stickstoffatom oder eine  $-CR_1$ -Gruppe darstellt, mit der Maßgabe, daß wenigstens eines von A, B, D und E ein Stickstoffatom ist;

$R_1$  ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom oder eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Cyano- oder Acylaminogruppe darstellt, wobei die Kohlenwasserstoffketten dieser Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 weiteren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert sind;

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $L_3-(W_2)_p$  darstellt;

$L_1$ ,  $L_2$  und  $L_3$  jeweils unabhängig eine Einfachverbindung oder eine acyclische, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellen, die gegebenenfalls 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus  $-S$ -,  $-O$ - oder  $-NR_3$ - enthält, die eine entsprechende Anzahl an nicht-benachbarten Kohlenstoffatomen ersetzen und worin  $R_3$  aus Wasserstoff und einer Alkylgruppe ausgewählt ist; wobei die Kohlenwasserstoffkette gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert ist;

$R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkynyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, darstellen;

X -O- oder -NR<sub>6</sub>- darstellt;

$R_6$  und  $R_7$  jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_m-W_3$  oder eine Gruppe, ausgewählt aus Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, darstellen, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt aus  $-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-O-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-S-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-NR_3-(CH_2)_m-W_3$ , Hydroxy, Oxo, Halogen, Alkoxy, Alkylthio, Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino, substituiert ist; wobei die Alkylketten in den Alkoxy-, Alkylthio-, Monoalkylamino- und Dialkylamino-Substituenten gegebenenfalls substituiert sind mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 weiteren Substituenten, ausgewählt aus  $-(CH_2)_m-W_3$ , Hydroxy-, Oxo-, Halogen-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino- und Dialkylaminogruppen;

$W_1$ ,  $W_2$  und  $W_3$  jeweils unabhängig eine 3- bis 7-gliedrige aromatische oder nichtaromatische cyclische Gruppe, die von 0 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, darstellen, die gegebenenfalls an eine andere 3- bis 7-gliedrige aromatische oder nicht-aromatische cyclische Gruppe, die 0 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, kondensiert ist; wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Heterocycl-, Hydroxy-, Alkylendioxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Cyano-, Oxo-, Hydroxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Acylamino-, Carbamoyl- und Alkylcarbamoylgruppen, substituiert sind; wobei die Kohlenwasserstoffketten und die cyclischen Gruppierungen dieser Substituenten gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4 weiteren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Hydroxyalkoxy-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl- Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert sind;

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

n und p unabhängig 0 oder 1 sind,

q eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist;

und N-Oxide und pharmazeutisch annehmbare Salze davon;

mit der Maßgabe, daß die Verbindung der Formel I nicht (a) der tert.-Butylester von 4-(5-Amino-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure; (b) [4-(1H-Pyrrolo-[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester], (c) [4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester] oder (d) [4-(6-Dimethylamino-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester] ist.

**[0006]** Wie hierin verwendet, ist eine Kohlenwasserstoffkette eine gerade oder verzweigte nicht-cyclische Abfolge von Kohlenstoffatomen, die kovalent verknüpft sind durch Einfach-, Doppel- oder Dreifachbindungen und substituiert sind mit Wasserstoffatomen, zum Beispiel gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppen, -enheiten oder -ketten. Typischerweise enthalten die Kohlenwasserstoffketten von 1 bis 10 Kohlenstoffatome.

**[0007]** Wie hierin verwendet ist eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe oder -einheit eine gerade oder verzweigte Gruppe oder Einheit. Typischerweise ist sie eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Gruppe oder -Einheit, zum Beispiel eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Gruppe oder -Einheit, vorzugsweise eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Gruppe oder -Einheit. Beispiele schließen Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, n-Butyl, t-Butyl, Allyl, 2-Propenyl und 3-Butinyl ein. Wo eine Gruppe zwei oder mehr Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynyleinheiten enthält, können diese Einheiten identisch oder verschieden sein. Wenn eine Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylkette, -gruppe oder -einheit 2 oder mehr Substituenten trägt, können die Substituenten identisch oder verschieden sein.

**[0008]** Wie hierin verwendet, ist eine Alkylengruppe oder -einheit eine zweiwertige Alkyleinheit, typischerweise mit von 1 bis 6, zum Beispiel von 1 bis 4, Kohlenstoffatomen. Beispiele für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylengruppen schließen Methylen-, Ethylen-, Propylen- und Butylengruppen ein. Wenn eine Alkylen- oder Alkylendioxygruppe als ein Substituent auf einer weiteren Gruppe vorhanden ist, soll sie als ein einzelner Substituent angesehen werden statt als eine Gruppe, die durch zwei Substituenten gebildet ist.

**[0009]** Wie hierin verwendet, sind die Alkylketten, die in den Alkoxy-, Alkylthio-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxyalkoxy-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbamoyl- und Alkylendioxygruppen vorhanden sind, typischerweise gerade oder verzweigte Alkylketten, die von 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten.

**[0010]** Wie hierin verwendet, besitzt eine Acylgruppe oder -einheit typischerweise von 2 bis 7 Kohlenstoffato-

me. Somit ist sie typischerweise eine Gruppe der Formel -COR, worin R eine Kohlenwasserstoffkettengruppe mit von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist. Vorzugsweise ist sie eine Gruppe der Formel -COR, worin R eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist.

**[0011]** Wie hierin verwendet, ist eine Arylgruppe oder -einheit typischerweise eine C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylgruppe oder -einheit, wie etwa Phenyl oder Naphthyl. Phenyl ist bevorzugt. Wenn eine Arylgruppe oder -einheit 2 oder mehr Substituenten trägt, können die Substituenten identisch oder verschieden sein.

**[0012]** Wie hierin verwendet, ist eine Heteroarylgruppe oder -einheit typischerweise ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Ring, wie etwa ein 5- oder 6-gliedriger Ring, der wenigstens ein Heteroatom enthält, das ausgewählt ist aus O, S und N. Beispiele schließen Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Furanyl-, Oxadiazolyl-, Oxazolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Thienyl-, Pyrazolidinyl-, Pyrrolyl- und Pyrazolylgruppen ein. Oxadiazolyl-, Oxazolyl-, Pyridyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Thiazolyl-, Thiadiazolyl-, Thienyl-, Furanyl-, Pyrazinyl- und Pyrimidinylgruppen sind bevorzugt. Wenn eine Heteroarylgruppe oder -einheit 2 oder mehr Substituenten trägt, können die Substituenten identisch oder verschieden sein.

**[0013]** Wie hierin verwendet, besitzt eine Cycloalkylgruppe typischerweise von 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Beispiele schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein. Sie ist vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Wenn eine Cycloalkylgruppe 2 oder mehr Substituenten trägt, können die Substituenten identisch oder verschieden sein.

**[0014]** Wie hierin verwendet, ist eine Heterocyclylgruppe typischerweise ein nicht-aromatischer, gesättigter oder ungesättigter carbocyclischer C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Ring, in dem eines oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, der Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom ersetzt sind, das ausgewählt ist aus N, O und S. Gesättigte Heterocyclylgruppen sind bevorzugt. Beispiele für geeignete Heterocyclylgruppen schließen Piperidinyl-, Piperazinyl-, Morpholinyl-, 4,5-Dihydrooxazolyl-, 3-Azetetrahydrofuranlyl-, Imidazolidinyl- und Pyrrolidinylgruppen ein. Wo eine Heterocyclylgruppe 2 oder mehr Substituenten trägt, können die Substituenten identisch oder verschieden sein.

**[0015]** Wie hierin verwendet, sind einige der Atome, Gruppen, Einheiten, Ketten oder Zyklen, die in den allgemeinen Strukturen der Erfindung vorhanden sind, "gegebenenfalls substituiert". Dies bedeutet, daß diese Atome, Gruppen, Einheiten, Ketten oder Zyklen entweder unsubstituiert oder mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten substituiert sein können, wodurch die Wasserstoffatome, die an die unsubstituierten Atome, Gruppen, Einheiten, Ketten oder Zyklen gebunden sind, durch chemisch annehmbare Atome, Gruppen, Einheiten, Ketten oder Zyklen ersetzt werden.

**[0016]** Wie hierin verwendet, ist, wenn einer der Substituenten ein Halogenatom ist, er vorzugsweise ein Chlor-, Fluor- oder Bromatom.

**[0017]** Verbindungen der Formel (I), die ein oder mehrere chirale Zentren enthalten, können in enantiomer oder diastereoisomer reiner Form oder in Form einer Mischung von Isomeren verwendet werden.

**[0018]** Wie hierin verwendet, wird ein N-Oxid aus den im Molekül vorhandenen Pyridinen unter Verwendung eines geeigneten oxidierenden Mittels gebildet.

**[0019]** Wie hierin verwendet, ist ein pharmazeutisch annehmbares Salz ein Salz mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure oder Base. Pharmazeutisch annehmbare Säuren schließen sowohl anorganische Säuren, zum Beispiel Salz-, Schwefel-, Phosphor-, Diphosphor-, Bromwasserstoff- und Salpetersäure, und organische Säuren, zum Beispiel Zitronen-, Fumar-, Malein-, Äpfel-, Ascorbin-, Bernstein-, Wein-, Benzoe-, Essig-, Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon- oder p-Toluolsulfonsäure, ein. Pharmazeutisch annehmbare Basen schließen Hydroxide von Alkalimetallen (z.B. Natrium oder Kalium) und Erdalkalimetallen (Calcium oder Magnesium) und organische Basen, zum Beispiel Alkylamine, Aralkylamine und heterocyclische Amine, ein.

**[0020]** Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen, in denen nur eines oder zwei von A, B, D oder E ein Stickstoffatom ist. Wenn nur eines Stickstoff ist, ist es vorzugsweise an den Positionen D oder E. Wenn zwei von diesen Stickstoff sind, sind sie vorzugsweise in Positionen A und D oder B und E.

**[0021]** Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen, in denen jedes R<sub>1</sub> unabhängig ausgewählt ist aus einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Alkyl- oder Alkoxygruppe. Bevorzugter ist R<sub>1</sub> Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methoxy, und noch bevorzugter ist R<sub>1</sub> Wasserstoff.

**[0022]** Weitere bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen jedes von  $L_1$ ,  $L_2$  und  $L_3$  unabhängig eine Einfachbindung oder eine Alkyl-, Oxyalkyl-, Aminoalkyl-, Thioalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe darstellt. Wenn  $L_1$  oder  $L_2$  eine Oxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Thioalkylgruppe darstellt, ist die Orientierung der Gruppe typischerweise so, daß die Alkyleinheit an das N-Atom gebunden ist. Am bevorzugtesten sind Verbindungen, in denen  $L_1$  eine Alkyl-, Oxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Thioalkylgruppe ist, zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, Oxyethyl, Oxypropyl, Aminoethyl oder Thioethyl;  $L_2$  eine Einfachbindung oder eine Alkylgruppe ist, zum Beispiel Methyl oder Ethyl; und  $L_3$  eine Einfachbindung oder eine Alkyl-, Oxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe ist, zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Oxyethyl, Methoxyethyl oder Ethoxyethyl.

**[0023]**  $W_1$  ist vorzugsweise eine aromatische monocyclische Gruppe, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogenatomen, Alkyl- oder Alkoxygruppen. Bevorzugter ist  $W_1$  ausgewählt aus einer Phenyl-, Furanyl- oder Thienylgruppe, die fakultativ mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy, wie etwa Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy. Am bevorzugtesten sind Verbindungen, in denen  $W_1$  eine Phenylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten, die ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy, wie etwa Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy.

**[0024]** Alternativ ist in noch anderen bevorzugten Verbindungen der Erfindung n 0.

**[0025]**  $W_2$  ist vorzugsweise eine Cycloalkylgruppe, zum Cyclopropyl, Cyclobutyl oder Cyclopentyl, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heterocyclgruppe, zum Beispiel eine Tetrahydropyryl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Oxetanyl- oder Dioxanylgruppe. Bevorzugter ist  $W_2$  ausgewählt aus Cyclopropyl, Phenyl, Pyridinyl, Furanyl und Thienyl.

**[0026]**  $W_2$  ist gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten substituiert, die ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy, wie etwa Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder Methoxy.

**[0027]** Alternativ ist, in noch anderen bevorzugten Verbindungen der Erfindung, p 0 oder ist  $R_2$  Wasserstoff.

**[0028]** In den bevorzugten Verbindungen der Erfindung stellt  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe dar, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, zum Beispiel 1, 2, 3 oder 4, Substituenten substituiert ist, die ausgewählt sind aus Halogen, Alkyl oder Alkoxy, wie etwa Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl oder Methoxy. Am bevorzugtesten sind  $R_4$  und  $R_5$  beide Wasserstoff.

**[0029]** In den bevorzugtesten Verbindungen der Erfindung ist X -O- und ist  $R_7$  Wasserstoff, Alkyl oder eine  $-(CH_2)_n$ -Phenylgruppe, worin n 0 oder 1 ist, zum Beispiel Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl, ausschließlich des tert.-Butylesters von 4-(5-Amino-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure.

**[0030]** Alternativ sind, wenn X -N- $R_6$  ist, die bevorzugtesten Verbindungen diejenigen, in denen  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder eine  $-(CH_2)_n$ -Phenylgruppe sind, worin n 0 oder 1 ist, zum Beispiel Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl.

**[0031]** Besondere einzelne Verbindungen der Erfindung schließen ein:

1. 3-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure
2. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
3. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
4. 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure
5. 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-methyl}-2-methoxybenzoesäure
6. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylethoxy}benzoesäure
7. 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
8. 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
9. 3-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
10. 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
11. 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
12. 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
13. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
14. 2-{2-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
15. 3-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure

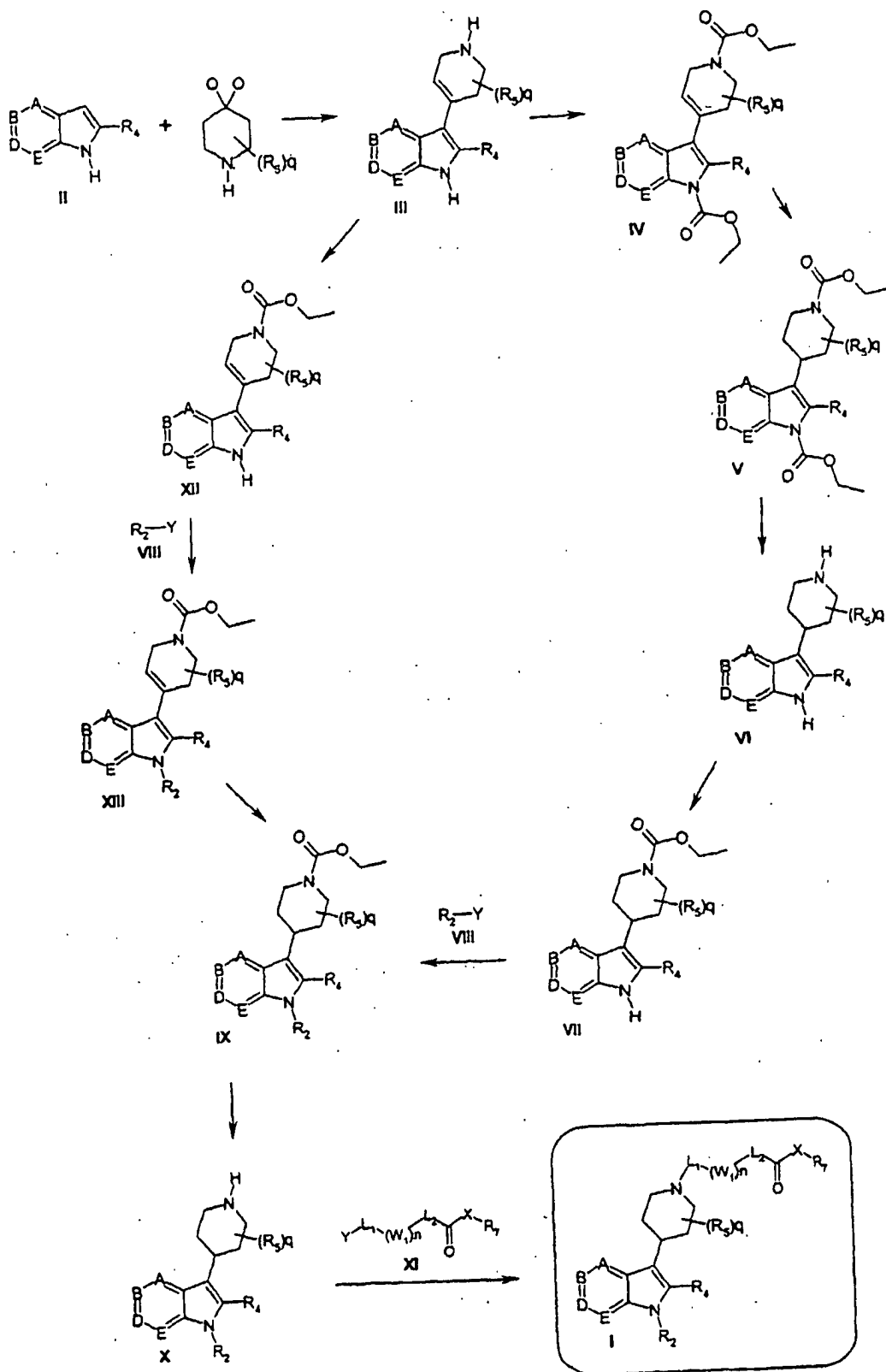
16. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
17. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
18. 3-{4-(1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure
19. 5-[4-(1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
20. 2-(2-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
21. 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
22. 2,4-Dimethoxy-3-[4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
23. 2-Methoxy-6-(2-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
24. 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
25. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
26. 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
27. 2-{2-[4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
28. 3-[4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
29. 5-[4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
30. 2-{2-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
31. 3-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
32. 5-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
33. 2-(2-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
34. 4-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}buttersäure
35. (2-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)essigsäure
36. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure
37. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure
38. 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
39. 5-[4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure
40. 3-[4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
41. 3-[4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl]-2,4-dimethoxybenzoesäure
42. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-6-methoxybenzoesäure
43. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure
44. 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
45. 2-Fluor-5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
46. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-3-methoxybenzoesäure
47. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
48. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2,4-dimethoxybenzoesäure
49. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxybenzoesäure
50. 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure
51. 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-3-methoxybenzoesäure
52. 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
53. 2-Fluor-5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
54. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure
55. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure
56. 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
57. 5-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure
58. 3-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
59. 3-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]-2,4-dimethoxybenzoesäure
60. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-6-methoxybenzoesäure
61. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure
62. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-3-methoxybenzoesäure
63. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-chlorbenzoesäure

64. 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure
65. 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
66. 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2,4-dimethoxybenzoesäure
67. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-6-methoxybenzoesäure
68. 2-{2-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
69. 4-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl]buttersäure
70. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
71. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure
72. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure
73. 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
74. 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure
75. 4-Brom-3-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure
76. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure
77. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
78. 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
79. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
80. 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
81. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
82. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-3-methoxybenzoesäure
83. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure
84. 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-chlorbenzoesäure
85. 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
86. 4-Brom-3-[4-(1-butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
87. 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
88. 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure
89. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
90. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure
91. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure
92. 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(5-chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
93. (2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)essigsäure
94. 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
95. 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
96. 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure
97. 4-Methoxy-2-{2-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure
98. 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure
99. 2-(2-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
100. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure
101. 3-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäureethylester
102. 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäuremethylester
103. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester
104. 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäuremethylester
105. 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]methyl}-2-methoxybenzoesäureethylester
106. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester
107. 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester
108. 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester
109. 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester
110. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester
111. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester
112. 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester

113. 2-[2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy]benzoesäuremethylester  
 114. 5-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester  
 115. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 116. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 117. 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 118. 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 119. 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester  
 120. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 121. 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 122. 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester  
 123. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 124. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 125. 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 126. 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 127. 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester  
 128. 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 129. 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester  
 130. 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester  
 131. 3-(Methyl-{2-[4-(1-pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}amino)benzoesäure  
 132. 6-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]hexansäure  
 133. 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]isonikotinsäure  
 134. 5-[4-[1-(2-[1,4]Dioxan-2-yl-ethyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure  
 135. (E)-(4-[7-(4-Fluorbenzyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]piperidin-1-yl)but-2-ensäure  
 136. 5-(4-{7-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]piperidin-1-ylmethyl)furan-2-carbonsäure  
 137. 4-Brom-3-[4-(7-oxy-1-propyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 138. {2-[4-(4-Chlor-1-thiophen-2-ylethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl]ethoxy}essigsäure  
 139. 2-(2-{4-[7-Fluor-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)thiophen-3-carbonsäure  
 140. 2-(4-{2-[4-(2-Methoxy-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-phenyl)-2-methylpropionsäure  
 141. 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]pentansäure-(4-trifluormethylphenyl)amid  
 142. 3-[4-(3-{4-Hydroxy-4-[5-methylsulfanyl-2-phenyl-1-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}propyl)furan-2-yl]propionsäurebenzylester  
 143. 1-[2-(2-{4-[1-(2-Cyclopropylmethoxyethyl)-6,7-dimethoxy-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethylsulfanyl)ethyl]piperidin-2-carbonsäure  
 144. 2-{5-Acetyl-2-[(3-(4-{4-(2-methoxyethoxy)-6-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl]piperidin-1-yl)propyl)methylamino]phenoxy}-N,N-dimethylacetamid  
 145. (3-{3-[4-(2-Brom-7-isopropoxy-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)-2,2-dimethyl-piperidin-1-yl]propanoyl}-5-chlorphenoxy)essigsäure-tert.-butylester  
 146. 5-(2-{4-[4-Dimethylamino-1-(2-ethylsulfanylethyl)-7-fluor-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-N,N-dimethylnikotinamid  
 147. [7-{1-[(E)-4-(5-{1-[(1,1-Diphenyl)methyl]carbamoyl}-1-methylethyl)furan-2-yl]but-2-enyl]piperidin-4-yl]-5-(2-hydroxy-1-phenylethyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2-yl]essigsäureethylester

**[0032]** Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung stellt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der neuartigen Azaindolylpiperidinverbindungen bereit, die durch Formel I dargestellt sind. Die Verbindungen von Formel (I) können gemäß Schema 1 hergestellt werden, ausgehend von einem Zwischen-

produkt der allgemeinen Formel IX, worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert.



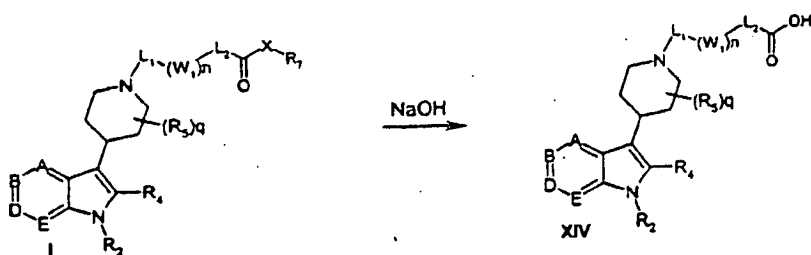
Schema 1

**[0033]** Von Verbindung IX wird durch Kochen derselben in Gegenwart von überschüssigem Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem alkoholischen Lösemittel, wie etwa Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 180°C die Schutzgruppe abgespalten. Dies führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel X, worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert. Verbindungen von Formel X sind neu, mit Ausnahme derjenigen, in denen A ein Stickstoffatom ist; D und E beide -CH- sind; R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> alle Was-

serstoff sind; und B eine  $-CR_1$ -Gruppe ist, wobei  $R_1$  eine Acylaminogruppe ist. Die neuartigen Verbindungen von Formel X stellen eine weitere Ausführungsform der Erfindung dar.

**[0034]** Weitere Alkylierung von Verbindung X mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XI, worin  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $W_1$ ,  $n$ ,  $X$  und  $R_7$  sind, wie oben definiert, und Y eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Chlor- oder ein Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder ein Benzolsulfonatgruppe, ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem organischen Lösemittel, wie etwa Toluol, Dichlormethan, Dioxan oder Methylisobutylketon, bei einer Temperatur zwischen  $25^\circ\text{C}$  und  $140^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer Base, wie etwa einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt. Gelegentlich ist das verwendete Lösemittel Dimethylformamid.

**[0035]** Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X ein Sauerstoffatom ist, werden mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem Lösemittel, wie etwa Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen  $25^\circ\text{C}$  und  $60^\circ\text{C}$  behandelt. Weitere Behandlung mit einer anorganischen Säure, wie etwa Salzsäure, liefert die entsprechenden Azaindolyloppiperidinderivate der allgemeinen Formel XIV, worin A, B, D, E,  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , q,  $W_1$  und n sind, wie oben definiert (siehe Schema 2).



Schema 2

**[0036]** Das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel IX kann unter Befolgung von zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt werden (siehe Schema 1).

**[0037]** Gemäß dem ersten Weg wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert, mit zwei Äquivalenten Ethylchlorformiat in Gegenwart einer Base, wie etwa Triethylamin oder Pyridin, bei einer Temperatur von zwischen  $0^\circ\text{C}$  und Raumtemperatur behandelt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel IV zu ergeben, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert.

**[0038]** Verbindung IV wird unter Verwendung von Palladium oder Platinoxid als einem Katalysator in einem Lösemittel, wie etwa Ethanol oder Methanol, in neutralen oder sauren Bedingungen, bei einem Druck zwischen 2 und 3 bar hydriert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel V zu liefern, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert.

**[0039]** Anschließendes Abspalten der Schutzgruppe der Carbamateinheiten der Verbindung der allgemeinen Formel V durch Kochen derselben in Gegenwart eines Überschusses Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem alkoholischen Lösemittel, wie etwa Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, bei einer Temperatur zwischen  $80^\circ\text{C}$  und  $180^\circ\text{C}$  ergibt eine Verbindung der Formel VI, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert.

**[0040]** Von der Piperidineinheit von Verbindung VI wird die Schutzgruppe unter Verwendung derselben Bedingungen, wie oben für die Herstellung von Verbindung IV beschrieben, abgespalten, was eine Verbindung der allgemeinen Formel VII ergibt, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert.

**[0041]** Alkylierung von Verbindung VII mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel VIII, worin  $R_2$  ist, wie oben definiert, und Y eine Abgangsgruppe ist, wie etwa ein Iod-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder Benzolsulfonatgruppe, ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel IX. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösemittel, wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ethylether, bei einer Temperatur zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $80^\circ\text{C}$  in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa Natriumhydrid oder Natriumamid, durchgeführt. Gelegentlich ist die verwendete Base Kaliumcarbonat in Gegenwart von Kupfer und Kupferoxid.

**[0042]** Gemäß einem alternativen Weg (siehe Schema 1) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III, worin A, B, D, E,  $R_4$ ,  $R_5$  und q sind, wie oben definiert, mit 1 Äquivalent Ethylchlorformiat in Gegenwart einer Base, wie etwa Triethylamin oder Pyridin, bei einer Temperatur zwischen  $0^\circ\text{C}$  und Raumtemperatur behandelt,

um eine Verbindung der allgemeinen Formel XII zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert.

**[0043]** Verbindung XII wird mit dem reaktiven Zwischenprodukt VIII alkyliert, das wie oben definiert ist, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XIII zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösemittel durchgeführt, wie etwa Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Ethylether, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa Natriumhydrid oder Natriumamid.

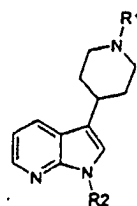
**[0044]** Verbindung XIII wird unter Verwendung von Palladium oder Platinoxid als einem Katalysator in einem Lösemittel, wie etwa Methanol oder Ethanol, in neutralen oder sauren Bedingungen bei einem Druck zwischen 2 und 3 bar hydriert, um zur Verbindung der allgemeinen Formel IX zu führen.

**[0045]** Die Endprodukte von Formel I werden durch Chromatographie oder durch Umkristallisation gereinigt. Gelegentlich werden die Produkte durch präparative HPLC-MS unter Verwendung einer C-18-Säule gereinigt.

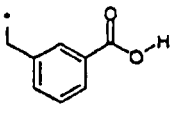
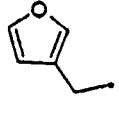
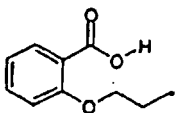
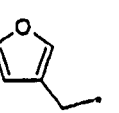
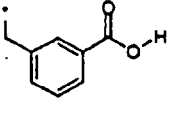
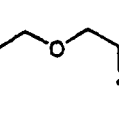
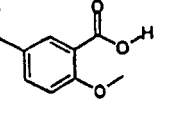
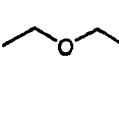
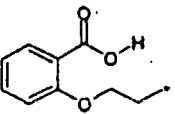
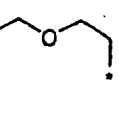
**[0046]** Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind entweder kommerziell erhältlich oder werden unter Befolgung beschriebener Verfahren hergestellt (Heterocycles, 1992, 34, 2379; J. Heterocyclic Chem. 1992, 29, 359); die Azaindolympiperidinderivate der allgemeinen Formel III können aus 4-Piperidon hergestellt werden, wie beschrieben in J. Med. Chem. 1992, 35, 4813.

**[0047]** Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht werden. Diese Beispiele werden nur zur Veranschaulichung gegeben und sollen nicht als beschränkend angesehen werden.

**Tabelle 1. Liste von Beispielen gemäß Schema 1**



Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
1			393,484

2			415,491
3			445,516
4			407,511
5			437,537
6			437,537

**[0048]** Das Zeichen (\*) in den Strukturen zeigt den Bindungspunkt. Es symbolisiert kein Kohlenstoffatom.

#### Beispiel 1

Darstellung von 3-(4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl)benzoesäure

A. Darstellung von 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin

**[0049]** 0,5 g (4,23 mmol) 7-Azaindol und 1,95 g (12,7 mmol) 4-Piperidin-Monohydrat-Hydrochlorid wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 0,9 g (16,07 mmol) Kaliumhydroxid in 15 ml Methanol zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nachdem sie auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurde der gebildete Feststoff durch Absaugfiltration isoliert. Die filtrierte Lösung wurde konzentriert und der Rückstand wurde in einer Mischung aus Wasser und Dichlormethan gelöst. Nach der Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase weiter mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen, was 0,65 g eines tiefroten Öls ergab. Nach Behandlung mit Ethylether wurden 0,36 g (77% Ausbeute) eines gelblichen Feststoffes abfiltriert.

B. Darstellung von 3-(1-Ethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0050]** 5,04 g (25,29 mmol) von 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin wurden in 45 ml Dichlormethan gelöst und 7,0 ml (50,59 mmol) Triethylamin wurden zur Lösung zugegeben. Nach Abkühlung auf 0°C wurden 5,0 ml (50,59 mmol) Ethylchloroformiat tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 6 Stunden gerührt und dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde abge-

trennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 8,48 g (98% Ausbeute) eines Öls erhalten, das bei Raumtemperatur auskristallisierte.

#### C. Darstellung von 3-(1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0051]** 1,87 g Palladium, 10% (Trockenbasis) auf Aktivkohle (50% in Wasser), wurden über einer Lösung von 8,48 g (24,7 mmol) 3-(1-Ethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester in 250 ml Methanol zugegeben und diese Mischung wurde bei 2 bar für 20 Stunden hydriert. Nach Filtrieren mit Celite und Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 7,27 g (85% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

#### D. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0052]** 14,67 g (42,0 mmol) 3-(1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester wurden zu einer Lösung von 40,32 g (720 mmol) Kaliumhydroxid in 630 ml Isopropanol zugegeben. Die Mischung wurde für 20 Stunden bei Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde abdestilliert und kaltes Wasser wurde zugegeben. Diese Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mit 8 N wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Die wässrige Lösung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft, was 4,66 g (48% Ausbeute) des erwarteten Produktes als ein Öl lieferte.

#### E. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0053]** 4,66 g (20,0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin wurden in 34 ml Dichlormethan gelöst und 3,1 ml (22,0 mmol) Triethylamin wurden zur Lösung zugegeben. Nach Abkühlung auf 0°C wurden 2,2 ml (22,0 mmol) Ethylchlorformiat tropfenweise zugegeben. Die Lösung wurde bei 0°C für 6 Stunden gerührt und dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 5,33 g eines Öls erhalten, das durch Flashchromatographie über Silikagel gereinigt wurde. 3,23 g (59% Ausbeute) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester wurden isoliert.

#### F. Darstellung von 4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0054]** 1,0 g (3,66 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester wurden in 10 ml DMF gelöst und 0,19 g (4,76 mmol) 60% Natriumhydrid wurden vorsichtig bei Raumtemperatur zugegeben. Diese Mischung wurde für eine halbe Stunde gerührt. 0,45 ml (5,12 mmol) 1-Brom-2-methoxyethan wurden tropfenweise zugegeben und die Mischung wurde für 24 Stunden bei 60°C weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über kaltes Wasser gegossen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wurde mit Wasser in Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockne eingedampft. Dies führte zu 0,86 g (71% Ausbeute) des Produktes.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,18-1,38 (t, 3H), 1,58-1,72 (m, 2H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,80-3,10 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,62-3,80 (t, 2H), 4,10-4,38 (m, 4H), 4,39-4,42 (t, 2H), 6,90-7,15 (m, 2H), 7,85-7,95 (d, 1H), 8,25-8,35 (m, 1H).

#### G. Darstellung von 1-(2-Methoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0055]** 0,86 g (2,59 mmol) von 4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester wurden zu einer Lösung von 1,71 g (25,9 mmol) Kaliumhydroxid in 25 ml Isopropanol zugegeben. Die Mischung wurde für 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde abdestilliert und kaltes Wasser wurde zugegeben. Diese Lösung wurde mit konzentrierter Salzlösung angesäuert und dann mit 8 N wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Diese wässrige Lösung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. 0,42 g (68% Ausbeute) des erwarteten Produktes wurden als ein Öl erhalten.

## H. Darstellung von 3-(4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester

**[0056]** 0,42 g (1,62 mmol) 1-(2-Methoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,45 g (1,94 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester wurden in 9 ml 4-Methyl-2-butanon gelöst und 0,67 g (4,86 mmol) Kaliumcarbonat und 0,02 g (0,16 mmol) Natriumiodid wurden zugegeben. Die Mischung wurde für 18 Stunden bei Rückfluß gekocht und nach Abkühlung wurde Wasser zugegeben, die organische Schicht abgetrennt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Das Lösemittel wurde abdestilliert. Das Rohmaterial wog 0,67 g und wurde im folgenden Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

## I. Darstellung von 3-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure

**[0057]** 0,66 g (1,62 mmol) 3-(4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester wurden in 8 ml Ethylalkohol gelöst und 2,43 ml 2 N Natriumhydroxid wurden zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 20 Stunden wurde das Lösemittel unter verringertem Druck verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Mischung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohmaterial wog 0,46 g und wurde mit Flashchromatographie über Silikagel gereinigt, was 0,2 g (31% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

Schmelzpunkt = 154,9-156,3°C

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,67-1,71 (m, 2H), 1,91-1,95 (d, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,70-2,80 (t, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,35-3,37 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,66-3,70 (t, 2H), 4,33-4,37 (t, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H).

## Beispiel 2

## Darstellung von 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure

## A. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0058]** Diese Verbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Teil F, beschriebenen Verfahren hergestellt, ausgehend von 1,22 g (4,46 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester und 6,3 ml (6,24 mmol) einer frisch hergestellten 1 M Lösung von 3-Brommethylfuran in Ethylether. Die rohe Mischung wurde bei 60°C für 3 Stunden gerührt. Nach Standardaufarbeitung wurde 1 g (63% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

## B. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0059]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1, Teil G, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1 g (2,83 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,82 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,50-1,68 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 2H), 2,65-2,99 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,96-7,15 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,95-8,00 (d, 1H), 8,20-8,40 (m, 1H).

## C. Darstellung von 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäuremethylester

**[0060]** 0,3 ml Triethylamin wurden über eine Lösung von 0,4 g (1,42 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin in 5 ml Dichlormethan zugegeben. Eine Lösung von 0,39 g (1,71 mmol) 3-Brommethylbenzoesäuremethylester in 2 ml Dichlormethan wurde zugegeben und die rohe Mischung wurde beim Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit 25 ml Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration und Eindampfen wurden 0,53 g des rohen Rückstandes erhalten. Die rohe Mischung wurde mit Flashchromatographie über Silikagel gereinigt, was 0,3 g (49% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,70-1,99 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 1H), 2,92-3,10 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,90-7,12 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,70-7,81 (d, 1H), 7,80-8,15 (m, 3H), 8,22-8,28 (d, 1H).

D. Darstellung von 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure

**[0061]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1, Teil I, beschriebenen Verfahren hergestellt, ausgehend von 0,22 g (0,51 mmol) 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,17 g (81% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt = 177,0-178,8°C

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,61-1,73 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 2,72-2,79 (t, 1H), 2,87-2,91 (d, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,81-7,84 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H).

### Beispiel 3

Darstellung von 2-[Z-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy]benzoesäure

A. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester

**[0062]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1, Teil H, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,28 g (1 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,26 g (1,2 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,16 g (35% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

B. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-yl)methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure

**[0063]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 1, Teil I, beschriebenen Verfahren hergestellt, ausgehend von 0,16 g (0,35 mmol) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,12 g (77% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt = 105,2-106,8°C

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,97 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,20-3,24 (d, 2H), 4,44 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,22-7,25 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H); 8,16-8,18 (d, 1H), 8,26-8,27 (m, 1H).

### Beispiel 4

Darstellung von 3-[4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0064]** 4,37 g (21,93 mmol) 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin wurden in 40 ml Dichlormethan gelöst und 3,34 ml (24,12 mmol) Triethylamin wurden zur Lösung zugegeben. Nach Abkühlen auf 0°C wurden 2,3 ml (24,12 mmol) Ethylchlorformiat tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei 0°C für 6 Stunden gerührt und dann mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 5,5 g eines Öls erhalten, das durch Flashchromatographie über Silikagel gereinigt wurde. 1,96 g (33% Ausbeute) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester wurden isoliert.

B. Darstellung von 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0065]** 1,30 g (4,76 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester wurden in 11 ml DMF gelöst und 0,25 g (5,6 mmol) 60% Natriumhydrid wurden bei Raumtemperatur vorsichtig zugegeben. Diese Mischung wurde für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 0,75 ml (6,0 mmol) 2-Bromethylethylether wurden tropfenweise zugegeben und das Rühren wurde für 24 Stunden bei 60°C fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über kaltes Wasser gegossen. Diese wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Die 1,46 g (74% Ausbeute) Rohmaterial waren rein genug für den nächsten Syntheseschritt.

## C. Darstellung von 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0066]** 0,19 g Palladium, 10% (Trockenbasis) auf Aktivkohle (50% Wasser), wurden zu einer Lösung von 1,46 g (4,25 mmol) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester in 40 ml Methanol zugegeben und diese Mischung wurde bei 2 bar für 6 Stunden hydriert. Nach Filtrieren durch Celite und Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 0,81 g (55% Ausbeute) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,05-1,38 (m, 6H), 1,55-2,12 (m, 5H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,20-3,50 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 2H), 4,03-4,26 (m, 2H), 4,30-4,45 (m, 2H), 6,97-7,26 (m, 2H), 7,90-8,03 (m, 1H), 8,22-8,27 (m, 1H).

## D. Darstellung von 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0067]** 1,1 g (3,18 mmol) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester wurden zu einer Lösung von 2,1 g (31,8 mmol) Kaliumhydroxid in 30 ml Isopropanol zugegeben. Die Mischung wurde für 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde abdestilliert und kaltes Wasser wurde zugegeben. Die Lösung wurde mit konzentrierter Salzlösung angesäuert und dann mit 8 N wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Diese wässrige Lösung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft, was 0,65 g (75% Ausbeute) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, erhalten als ein Öl, lieferte.

## E. Darstellung von 3-(4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester

**[0068]** 0,98 g (3,58 mmol) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,92 g (4,29 mmol) Methyl-2-(2-chlorethoxy)benzoat wurde in 21 ml 4-Methyl-2-butanon gelöst und 1,48 g (10,74 mmol) Kaliumcarbonat und 0,07 g (0,4 mmol) Natriumiodid wurden zugegeben. Die Mischung wurde für 18 Stunden bei Rückfluß gekocht nach Abkühlen wurde Wasser zugegeben, die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Das Lösemittel wurde abdestilliert. Das Rohmaterial wog 2,1 g und wurde durch Flashchromatographie über Silikagel gereinigt, was 0,58 g (36% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

## F. Darstellung von 3-(4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl)benzoesäure

**[0069]** 0,58 g (1,28 mmol) 3-(4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl)-benzoesäuremethylester wurden in 5 ml Ethylalkohol gelöst und 1,93 ml 2 N Natriumhydroxid wurden zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 20 Stunden wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen und der Rückstand in Wasser gelöst. Die Mischung wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und zweimal Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohmaterial wog 0,65 g und wurde durch Flashchromatographie über Silikagel gereinigt, was 0,3 g (54% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

Schmelzpunkt = 173,2-175,0°C

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,05-1,09 (t, 3H), 2,07-2,22 (m, 4H), 3,02-3,12 (m, 3H), 3,40-3,46 (q, 2H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,73-3,76 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,37-4,39 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,48-7,53 (t, 1H), 7,63-7,65 (d, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,19-8,21 (m, 2H).

**[0070]** Beispiel 5

## Darstellung von 5-(4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

## A. Darstellung von 5-(4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxybenzoesäureethylester

**[0071]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,73 g (2,67 mmol) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,88 g (3,20 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,38 g (31 % Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,99-1,14 (t, 3H), 1,21-1,28 (t, 3H), 1,60-2,15 (m, 4H), 2,58-2,79 (m, 1H), 2,80-2,99 (m, 2H), 3,22-3,45 (m, 4H), 3,55-3,62 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,20-4,38 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 6,78-7,00 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 8,18-8,20 (m, 1H).

## B. 5- {4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

**[0072]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,38 g (0,52 mmol) 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,22 g (62% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt = 207,9-209,2°C

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,02-1,07 (t, 3H), 1,17-1,23 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 2,20-2,40 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 4H), 3,68-3,72 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,34-4,36 (m, 2H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,13-7,15 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,50-7,52 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,99-8,03 (d, 1H), 8,20-8,21 (m, 1H).

## Beispiel 6

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylethoxy)benzoesäure

A. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylethoxy)benzoesäuremethylester

**[0073]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung der von Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,98 g (3,58 mmol) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,92 g (4,29 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,58 g (36% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

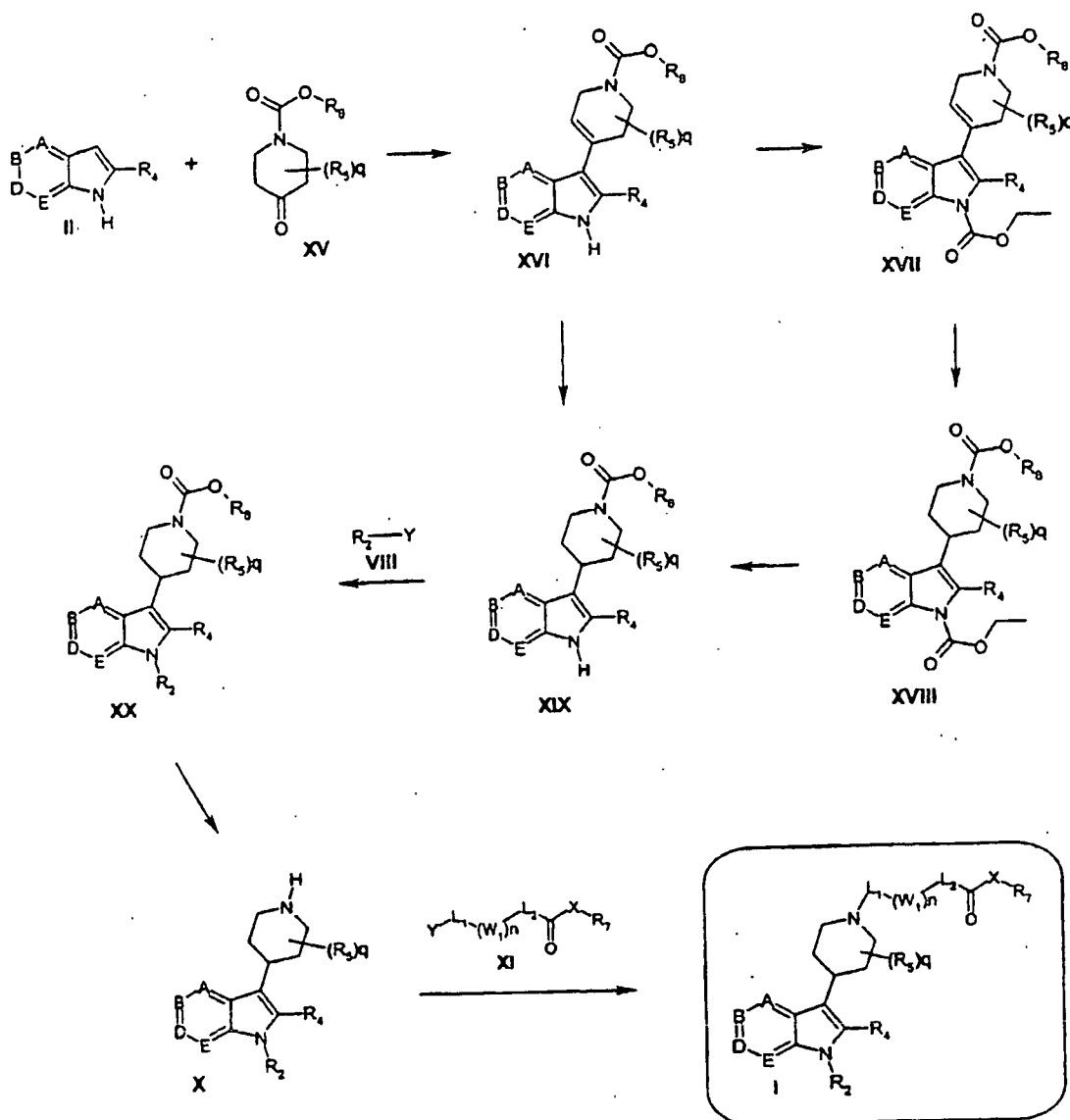
B. 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylethoxy)benzoesäure

**[0074]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,58 g (1,28 mmol) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylethoxy)benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,3 g (54% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

Schmelzpunkt = 136,6-140,3°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,03-1,08 (t, 3H), 1,97-2,45 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 3H), 3,21-3,24 (d, 2H), 3,37-3,46 (q, 2H), 3,70-3,73 (t, 2H), 4,34-4,38 (t, 2H), 4,42-4,46 (m, 2H), 5,20-6,20 (m, 1H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,22-7,25 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 8,14-8,17 (d, 1H), 8,23-8,24 (d, 1H).

**[0075]** Alternativ können die neuartigen Azaindolylpiperidin-Derivate der vorliegenden Erfindung gemäß einer unterschiedlichen Strategie hergestellt werden, wie dargestellt in Schema 3.



Schema 3

**[0076]** Eine Kondensation zwischen einer Verbindung der allgemeinen Formel II, worin A, B, D, E und R<sub>4</sub> sind, wie oben definiert, und einer Verbindung der allgemeinen Formel XV, worin R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine Ethyl- oder tert.-Butylgruppe ist, ergibt eine Verbindung der allgemeinen Formel XVI. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem alkoholischen Lösemittel, wie etwa Methanol, Ethanol oder Isopropanol, bei einer Temperatur zwischen 60° und 150°C durchgeführt.

**[0077]** Die Verbindung der allgemeinen Formel XVI, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine tert.-Butylgruppe ist, wird mit Ethylchloroformiat in Gegenwart einer Base, wie etwa Triethylamin, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C behandelt, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XVII zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine tert.-Butylgruppe ist.

**[0078]** Verbindung XVII wird entweder unter Verwendung von Palladium oder Platinoxid als Katalysator in einem Lösemittel, wie etwa Methanol oder Ethanol, in sauren oder neutralen Bedingungen bei einem Druck zwischen 2 oder 3 bar hydriert oder mit einem Hydrid, wie etwa Natriumborhydrid, reduziert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XVIII zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie definiert, und R<sub>8</sub> eine tert.-Butylgruppe ist.

**[0079]** Die Ethylcarbamateinheit auf der Indolylgruppe als Schutzgruppe wird durch Kochen von Verbindung XVIII in Gegenwart eines Überschusses Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem alkoholischen Lösemittel, wie etwa Ethanol oder Isopropanol, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 180°C abgespalten, was eine Verbindung der allgemeinen Formel XIX ergibt, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine

tert.-Butylgruppe ist.

**[0080]** Alternativ wird die Verbindung der allgemeinen Formel XIX, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine Ethylgruppe ist, entweder unter Verwendung von Palladium oder Platinoxid als Katalysator in einem Lösemittel, wie etwa Methanol oder Ethanol, in sauren oder neutralen Bedingungen bei einem Druck zwischen 2 oder 3 bar hydriert oder unter Verwendung eines Hydrids, wie etwa Natriumborhydrid, reduziert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XIX zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie zuvor definiert, und R<sub>8</sub> eine Ethylgruppe ist.

**[0081]** Die Verbindung der allgemeinen Formel XIX, worin R<sub>8</sub> entweder eine Ethyl- oder eine tert.-Butylgruppe ist, wird mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel VIII, das so ist, wie zuvor in Schema 1 definiert, alkyliert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel XX zu ergeben, worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q sind, wie oben definiert, und R<sub>8</sub> eine Ethyl- oder eine tert.-Butylgruppe ist. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten Lösemittel, wie etwa Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Ethylether, in Gegenwart einer anorganischen Base, wie etwa Natriumhydrid oder Natriumamid, bei einer Temperatur zwischen 0°C und 80°C durchgeführt.

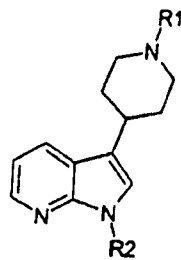
**[0082]** Von Verbindung der allgemeinen Formel XX wird die Schutzgruppe abgespalten, um eine Verbindung von Formel X zu ergeben, die so ist, wie zuvor in Schema 1 definiert. Wenn der Substituent R<sub>8</sub> von Verbindung XX eine tert.-Butylgruppe ist, wird dies durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei einer Temperatur zwischen 0°C und Raumtemperatur durchgeführt. Wenn der Substituent R<sub>8</sub> von Verbindung XX eine Ethylgruppe ist, wird die Schutzgruppe durch Behandlung mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem Lösemittel, wie etwa Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, bei einer Temperatur zwischen 80°C und 180°C abgespalten.

**[0083]** Wie in Schema 1 ergibt die Alkylierung von Verbindung X mit einem reaktiven Zwischenprodukt der allgemeinen Formel XI eine Verbindung der allgemeinen Formel I. Diese Reaktion wird vorzugsweise in einem organischen Lösemittel, wie etwa Toluol, Dichlormethan, Dioxan oder Methylisobutylketon, bei einer Temperatur zwischen 25°C und 140°C und in Gegenwart einer Base, wie etwa einem Alkalimetallcarbonat oder -bicarbonat, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, durchgeführt.

**[0084]** Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R<sub>7</sub> ein Sauerstoffatom ist, werden mit Natrium- oder Kaliumhydroxid in einem Lösemittel, wie etwa Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen 25°C und 60°C behandelt. Weitere Behandlung mit einer anorganischen Säure, wie etwa Salzsäure, liefert die entsprechenden Azaindolylpiperidinderivate der allgemeinen Formel XIV, worin A, B, D, E, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, q, W<sub>1</sub>, n und X sind, wie oben definiert (siehe Schema 2).

**[0085]** Die folgenden Beispiele stellen typische Syntheseverfahren gemäß Schema 3 dar. Diese Beispiele sind nur zur Veranschaulichung angegeben und sollen den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung in keiner Weise beschränken.

Tabelle 2. Liste von Beispielen gemäß Schema 3



Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
7			445,516
8			445,516
9			415,516
10			445,516

Tabelle fortgesetzt

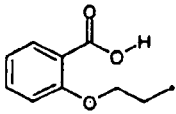
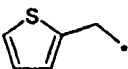
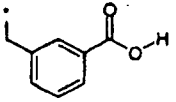
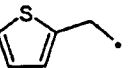
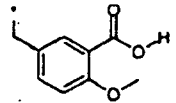
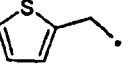
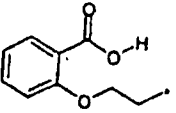
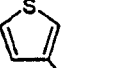
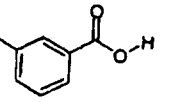

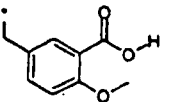

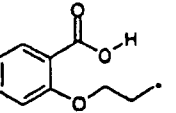
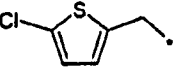
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
11			461,583
12			431,558
13			461,583
14			461,583
15			431,558
16			461,583
17			496,003

Tabelle fortgesetzt

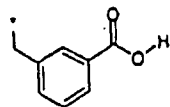
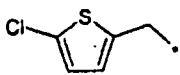
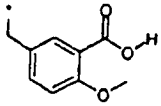
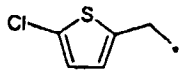
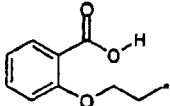
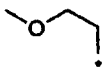
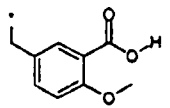
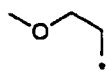
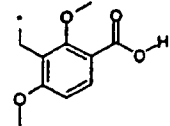
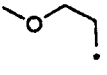
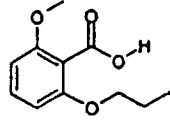
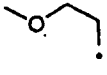
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
18			466,003
19			496,003
20			423,510
21			423,510
22			453,536
23			453,536

Tabelle fortgesetzt

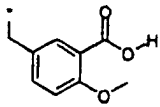

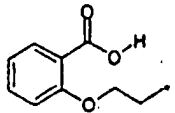
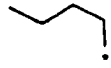
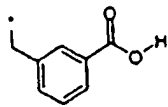
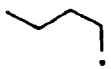
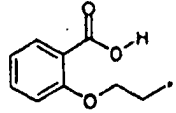
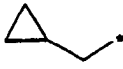
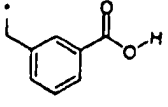
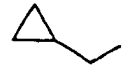
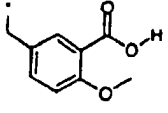

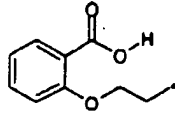

Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
24			421,538
25			421,538
26			391,512
27			419,522
28			389,496
29			419,522
30			407,511

Tabelle fortgesetzt

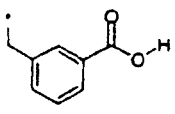

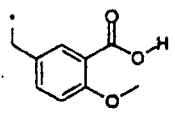

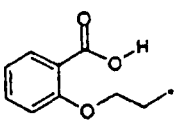
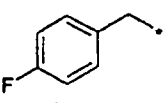
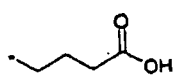
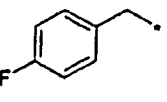
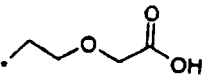
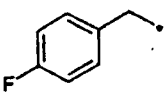
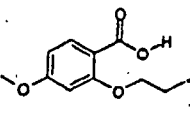
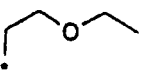
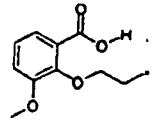
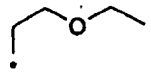
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
31			377,485
32			407,511
33			473,545
34			395,475
35			411,474
36			467,563
37			467,563

Tabelle fortgesetzt

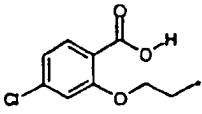
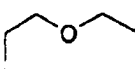
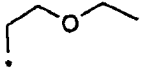
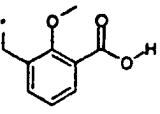
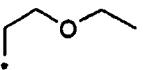
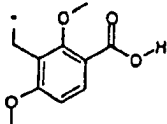
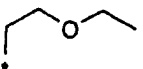
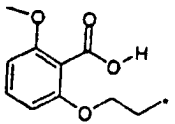
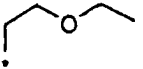
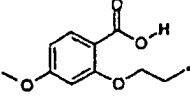
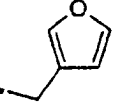
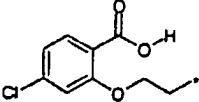
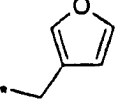
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
38			471,982
39			425,501
40			437,537
41			467,563
42			467,563
43			475,542
44			479,961

Tabelle fortgesetzt

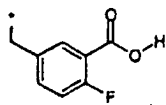
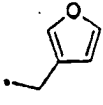
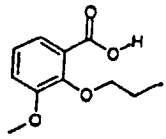

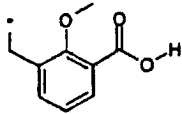

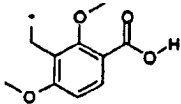
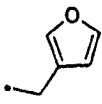
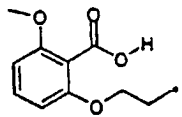

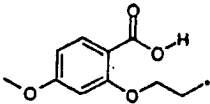
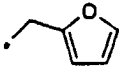
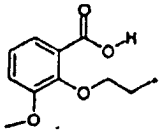
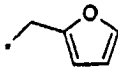
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
45			433,481
46			475,542
47			445,516
48			475,542
49			475,542
50			475,542
51			475,542

Tabelle fortgesetzt

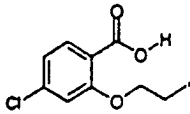
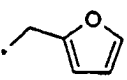
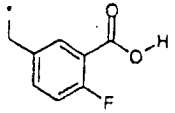
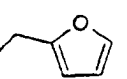
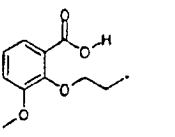
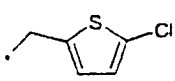
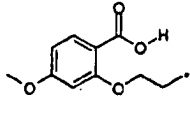
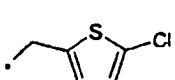
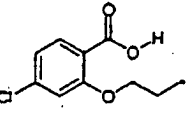
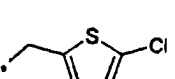
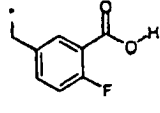
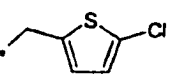
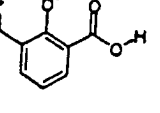
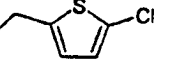
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
52			479,961
53			433,481
54			526,054
55			526,054
56			530,474
57			483,993
58			496,028

Tabelle fortgesetzt

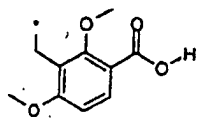
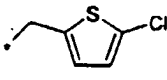
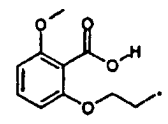
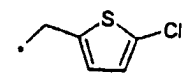
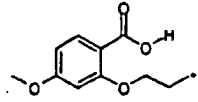

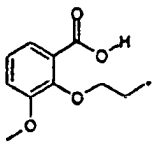
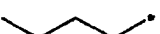
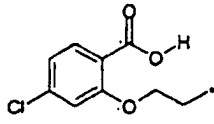
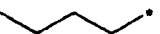
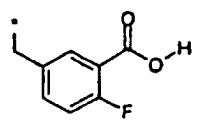

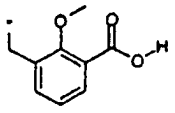

Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
59			26,054
60			526,054
61			451,564
62			451,564
63			455,983
64			409,502
65			421,538

Tabelle fortgesetzt

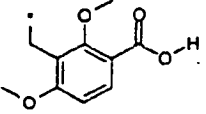
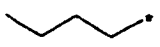
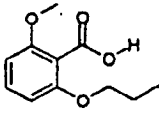
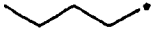
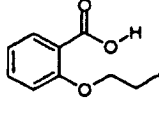
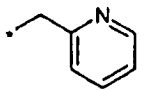
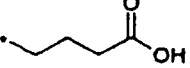
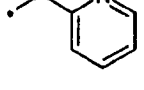
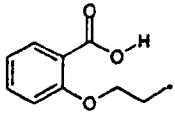
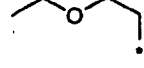
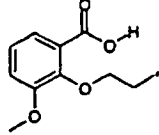
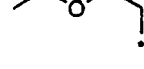
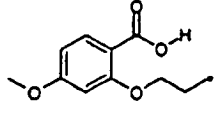
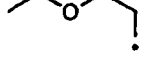
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
66			451,564
67			451,564
68			456,543
69			378,473
70			437,537
71			467,563
72			467,563

Tabelle fortgesetzt

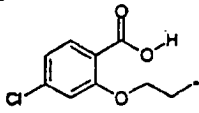
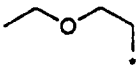
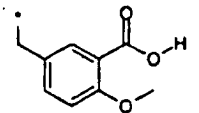
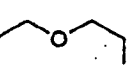
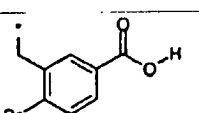
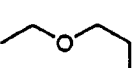
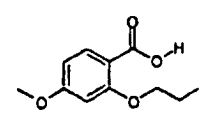
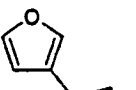
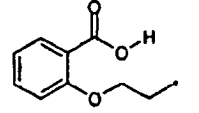
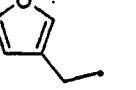
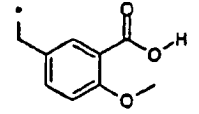
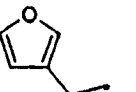
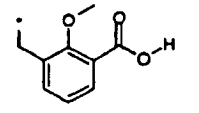
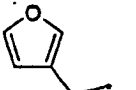
Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
73			471,982
74			437,537
75			486,407
76			75,542
77			445,516
78			445,516
79			445,516

Tabelle fortgesetzt

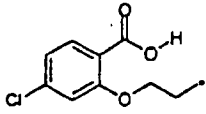
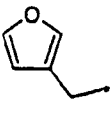
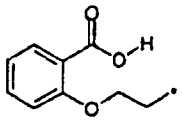

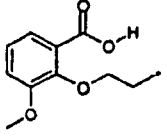
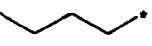
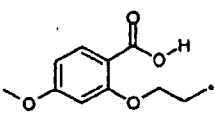
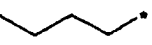
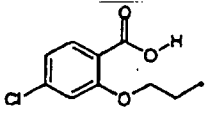

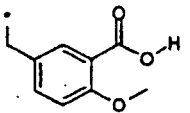
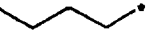
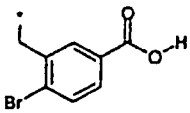

Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
80			479,961
81			421,538
82			451,564
83			451,564
84			455,983
85			421,538
86			470,408

Tabelle fortgesetzt

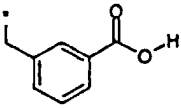

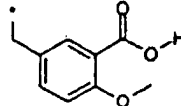
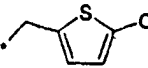
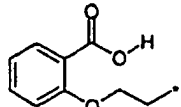
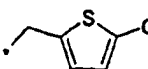
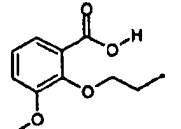
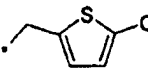
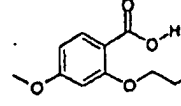
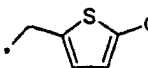
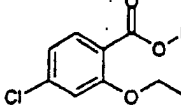
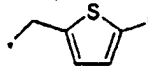
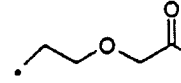
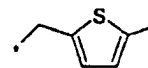
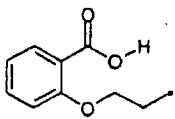
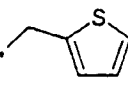
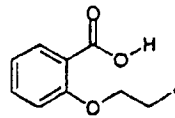
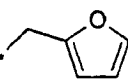
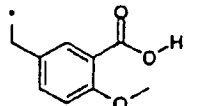
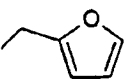
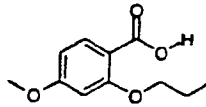
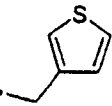
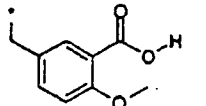
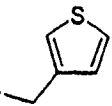
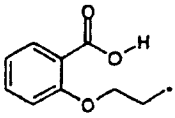

Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
87			391,512
88			496,028
89			496,028
90			526,054
91			526,054
92			530,474
93			433,958

Tabelle fortgesetzt

Beispiel	R1	R2	Molekulargewicht
94			461,583
95	— 		445,516
96			445,516
97			491,609
98			461,583
99			423,510
Das Zeichen (*) in den Strukturen zeigt den Bindungspunkt. Es symbolisiert kein Kohlenstoffatom.			

## Beispiel 7

Darstellung von 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0086]** 5 g (40 mmol) 7-Azaindol und 20 g (100 mmol) 4-Oxopiperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 6 g (100 mmol) Kaliumhydroxid in 120 ml Methanol gegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und dann für 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf

Raumtemperatur wurde der gebildete Feststoff durch Absaugfiltration isoliert. Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum konzentriert und eine Mischung aus 22 ml Ethanol und 50 ml Wasser wurde zum Rückstand hinzugegeben. Ein gelblicher Feststoff fiel aus, der 6,32 g (53% Ausbeute) des erwarteten Produktes entsprach.

B. Darstellung von 3-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0087]** Über eine Lösung von 6,3 g (21,07 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 3,2 ml (23,16 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan bei 0°C wurden 2,2 ml (23,16 mmol) Ethylchlorformiat tropfenweise zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei 0°C für 1 Stunde gerührt und dann für 8 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und die organische Phase wurde abgetrennt. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Filtrieren und Abziehen des Lösemittels bei verringertem Druck wurden 8,7 g (100% Ausbeute) 3-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester isoliert.

C. Darstellung von 3-(1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0088]** 0,47 g Palladium, 10% (Trockenbasis) auf Aktivkohle, wurden zu einer Lösung von 4,67 g (12,6 mmol) 3-(1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester in 150 ml Methanol zugegeben und diese Mischung wurde einer Hydrierung bei 30 psi für 24 Stunden unterzogen. Nach Filtrieren durch Celite und Abziehen des Lösemittels unter verringertem Druck wurden 4 g (85% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

D. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0089]** 4 g (10,72 mmol) 3-(1-tert.-Butoxycarbonylpiperidin-4-yl)-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carbonsäureethylester wurden zu einer Lösung von 3 g (53,6 mmol) Kaliumhydroxid in 120 ml Isopropanol zugegeben. Die Mischung wurde für 16 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde abdestilliert und kaltes Wasser wurde zugegeben. Diese Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dann mit 8 N wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Diese wässrige Lösung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. 1,6 g (50% Ausbeute) des erwarteten Produktes wurden als gelblicher Feststoff erhalten.

E. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0090]** Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,14 g (3,76 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 30 ml wasserfreiem DMF gelöst und bei Raumtemperatur vorsichtig zu einer Suspension zugegeben, die 0,24 g (6,05 mmol) 60% Natriumhydrid enthielt. Diese Mischung wurde für 30 Minuten gerührt und 8,2 ml (4,92 mmol) einer frisch hergestellten 0,6 M Lösung von 3-Brommethylfuran in Ethylether wurden tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und die rohe Mischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Die rohe Mischung wurde durch Flashchromatographie über Silikagel gereinigt, was 1,4 g (97% Ausbeute) des erwarteten Produktes lieferte.

F. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0091]** Über eine Lösung von 1,4 g (3,7 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 10 ml Dichlormethan wurden 2,85 ml Trifluoressigsäure vorsichtig zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und der rohe Rückstand in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit gesättigter wässriger Lösung von Natriumcarbonat und Salzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Abziehen des Lösemittels bei verringertem Druck wurden 0,62 g (60% Ausbeute) des erwarteten Produktes erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,50-1,68 (m, 2H), 1,82-2,10 (m, 2H), 2,65-2,99 (m, 3H), 3,05-3,25 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,96-7,15 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,95-8,00 (d, 1H), 8,20-8,40 (m, 1H).

## G. Darstellung von 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester

**[0092]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,62 g (2,2 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 0,79 g (2,9 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,95 g (91 % Ausbeute) des erwarteten Esters erhalten.

NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,35-1,42 (t, 3H), 1,80-2,15 (m, 6H), 2,70-3,15 (m, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,30-4,40 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,92-7,30 (m, 5H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

## H. Darstellung von 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

**[0093]** Diese Verbindung wird unter Befolgung der von Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,95 g (2 mmol) 5-[4-(2-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,7 g der rohen Säure erhalten, mit heißem Wasser, Ethanol und Ethylether gewaschen wurden, was 0,33 g (37% Ausbeute) der reinen Säure lieferte.

Schmelzpunkt = 230,5-232,4°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,61-1,72 (m, 2H), 1,89-1,93 (m, 2H), 2,08-2,15 (t, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,88-2,92 (d, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,41-7,45 (dd, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,99-8,01 (d, 1H), 8,23-8,24 (m, 1H).

## Beispiele 8-9

**[0094]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile G und H, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,094 g (0,33 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 3 dargestellt.

## A. Darstellung von 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0095]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1 mmol) 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 2,12 ml einer frisch hergestellten 0,61 M Lösung von 2-Brommethylfuran in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,28 g (97% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 3

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
8	445	100
9	415	100

## Beispiel 10

## Darstellung von 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

**[0096]** Diese Verbindung wird unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile G und H, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,37 g (8,4 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 3 g (11 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung betrug die Gesamtausbeute 76% (1,6 g).

Schmelzpunkt = 230,9-231,8°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,61-1,73 (m, 2H), 1,89-1,93 (d, 2H), 2,09-2,16 (t, 2H), 2,73-2,81 (t, 1H), 2,89-2,92 (d, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,36-6,39 (m, 2H), 7,04-7,08 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,41-7,44 (dd, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H), 8,23-8,25 (dd, 1H).

## Beispiele 11-13

**[0097]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile G und H beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,098 g (0,33 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS-Daten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 4 dargestellt.

## A. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0098]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 2,12 ml einer frisch hergestellten 0,61 M Lösung von 2-Brommethylthiophen in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,29 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 4

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
11	461	100
12	431	51
13	461	100

## Beispiele 14-16

**[0099]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile G und H, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,098 g (0,33 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohe Mischung wurde durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 5 dargestellt.

## A. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0100]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiels 7, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 2,12 ml einer frisch hergestellten 0,61 M Lösung von 3-Brommethylthiophen in Ethylether. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,39 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 5

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
14	461	100
15	431	100
16	461	100

## Beispiel 17

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

A. Darstellung von 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester

**[0101]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 7, Teil E beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2 g (6,6 mmol) 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und 0,94 ml (8 mmol) 2-Chlor-5-(chlormethyl)thiophen. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 2,86 g 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0102]** Über eine Lösung von 2,86 g (6,6 mmol) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in 20 ml Dichlormethan wurden 5,1 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Die rohe Mischung wurde in Ethylacetat gelöst und mit gesättigter Lösung von Kaliumcarbonat und Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck abgezogen, was 2,8 g einer rohen Mischung lieferte, die rein genug für den nächsten Syntheseschritt war.

C. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester

**[0103]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,8 g (6,5 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 1,5 g (7,2 mmol) Methyl-2-(2-chlorethoxy)benzoat. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 1,1 g (33% Ausbeute) 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester erhalten.

D. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure

**[0104]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,1 g (2,2 mmol) 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,38 g (35% Ausbeute) erhalten.

Schmelzpunkt = 149,9-151,3°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,80-2,01 (m, 4H), 2,50-2,72 (m, 2H), 2,88-3,12 (m, 3H), 3,20-3,24 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,96-7,04 (m, 4H), 7,08-7,12 (t, 1H), 7,22-7,24 (d, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,54-7,56 (d, 1H), 8,16-8,19 (d, 1H), 8,28-8,29 (d, 1H).

## Beispiel 18

**[0105]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 17, Teile C und D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,098 g (0,33 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohe Mischung wurde durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt.

## Beispiel 19

Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

**[0106]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,8 g (5,35 mmol) 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 2 g (75% Ausbeute) der erwarteten Säure erhalten.

Schmelzpunkt = 200,9-202,0°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,63-1,69 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,72-2,78 (m, 1H), 2,89-2,93 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 5,51 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,01-8,04 (d, 1H), 8,25-8,26 (d, 1H).

## Beispiele 20-23

**[0107]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile G und H, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,082 g (0,32 mmol) 1-(2-Methoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS-, gereinigt. ESI/MS und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 6 dargestellt.

## A. Darstellung von 1-(2-Methoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0108]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 7, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (0,66 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure tert.-butylester und 0,081 ml (0,864 mmol) 1-Brom-2-methoxyethan. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,15 g (100% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 6

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
20	423	100
21	423	98
22	453	99
23	453	96

## Beispiel 24

Darstellung von 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

## A. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0109]** Eine Suspension von 5,51 g (0,05 mol) 7-Azaindol, 9,6 g (0,056 mol) 4-Oxopiperidin-1-carbonsäureethylester und 5 g (0,075 mol) Kaliumhydroxid in 120 ml Methanol wurde bei 75°C für 16 Stunden erhitzt. Die rohe Mischung wurde bei Raumtemperatur abgekühlt und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. 7,8 g (57% Ausbeute) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester wurden erhalten.

## B. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0110]** 7,8 g (0,029 mol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester wurden in 250 ml Ethanol gelöst und 7,8 g Palladium auf Kohlenstoff mit 10% wurden zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei 30 psi für 24 Stunden hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösemittels bei verringertem Druck wurden 4,95 g (62% Ausbeute) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

## C. Darstellung von 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0111]** Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 2,5 g (9,1 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester in 10 ml DMF über eine Suspension von 0,55 g (13,72 mmol) Natriumhydrid, 60% in Paraffinöl, in 10 ml DMF zugegeben. Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 1,2 ml 4-Brombutan in 2 ml DMF zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei Raumtemperatur für 15 Stunden gerührt. Das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen und das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel

wurde unter verringertem Druck abgezogen, was 3,1 g 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester lieferte.

#### D. Darstellung von 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0112]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil D beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,1 g (9,1 mmol) 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 2,23 g (95% Ausbeute) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin erhalten.

#### E. Darstellung von 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäuremethylester

**[0113]** Über eine Lösung von 2,2 g (8,66 mmol) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin in 40 ml Dichlormethan wurden 1,66 ml (9,52 mmol) DIEA zugegeben. Über die rohe Mischung wurde eine Lösung von 2,6 g (9,5 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester in 5 ml Dichlormethan vorsichtig zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt, und sie wurde mit 50 ml Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde mit wässriger Bicarbonatlösung und Salzlösung gewaschen. Sie wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen. Die rohe Mischung wurde durch Chromatographie über Silikagel gereinigt, was 2,9 g (77% Ausbeute) 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäuremethylester lieferte, die erhalten wurden.

#### F. Darstellung von 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure

**[0114]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,45 g (3,22 mmol) 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufbereitung und Reinigung wurde 0,83 g (92% Ausbeute) 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure erhalten. Schmelzpunkt = 243,0-244,2°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,85-0,90 (t, 3H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,10-2,40 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,16-4,21 (t, 2H), 7,00-7,04 (dd, 1H), 7,08-7,11 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H).

#### Beispiele 25-26

**[0115]** Beispiel 25 wurde unter Befolgung des in Beispiel 4 (Teile E und F) beschriebenen Verfahrens hergestellt und Beispiel 26 wurde unter Befolgung des in Beispiel 24 (Teile E und F) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,059 g (0,23 mmol) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
25	421	100
26	391	96

#### Beispiele 27-29

**[0116]** Beispiel 27 wurde unter Befolgung des in Beispiel 4 (Teile E und F) beschriebenen Verfahrens hergestellt und Beispiel 28 und 29 wurde unter Befolgung des in Beispiel 24 (Teile E und F) beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,080 g (0,32 mmol) 1-Cyclopropylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 8 dargestellt.

## A. Darstellung von 1-Cyclopropylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0117]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teile C und D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,175 g (1,23 mmol) Brommethylcyclopropan. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,242 g (96% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 8

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
27	419	100
28	389	100
29	419	100

Beispiele 30-32

**[0118]** Diese Verbindungen unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,080 g (0,32 mmol) 1-Isopropyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 9 dargestellt.

## A. Darstellung von 1-Isopropyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0119]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung von in Beispiel 24, Teile C und D beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,3 g (1 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,159 g (1,23 mmol) 2-Brompropan. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,242 g (100%) Ausbeute des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 9

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
30	407	98
31	377	66
32	407	99

Beispiele 33-35

**[0120]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,066 g (0,22 mmol) 1-(4-Fluorbenzyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS-, gereinigt. ESI/MS und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 10 dargestellt.

## A. Darstellung von 1-(4-Fluorbenzyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0121]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teile C und D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (0,66 mmol) 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,163 g (0,86 mmol) von 2-Brommethylpyridin. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,21 g (68% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 10

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
33	473	80
34	395	100
35	411	82

## Beispiel 36

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0122]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,8 g (10 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 1,7 ml (15 mmol) 2-Bromethylethylether. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 3,5 g 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0123]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,5 g (10 mmol) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 3 g (84% Ausbeute) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin erhalten.

C. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester

**[0124]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3 g (10,9 mmol) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 4 g (16,5 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 2,3 g (44% Ausbeute) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester erhalten.

D. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäure

**[0125]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,5 g (4,77 mmol) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,8 g (36% Ausbeute) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)-4-methoxybenzoesäure erhalten.

Schmelzpunkt = 106,1-107,5°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,03-1,07 (t, 3H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,59-2,65 (t, 2H), 2,81-3,01 (m, 3H), 3,26-3,29 (d, 2H), 3,38-3,45 (dd, 2H), 3,69-3,73 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,34-4,41 (m, 4H), 6,61-6,64 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,03-7,07 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,64-7,67 (d, 1H), 8,08-8,11 (d, 1H), 8,22-8,23 (d, 1H).

## Beispiele 37-42

**[0126]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 36 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
37	467	100
38	471	91
39	425	100
40	437	95
41	467	97
42	467	92

## Beispiel 43

Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure

## A. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester

**[0127]** Über eine Lösung von 28 g (0,42 mol) Kaliumhydroxid in 300 ml Ethanol wurde eine Lösung von 20 g (0,17 mol) 7-Azaindol in 40 ml Ethanol zugegeben. Über die rohe Mischung wurden 32,1 ml (0,21 mol) 4-Oxopiperidin-1-carbonsäureethylester zugegeben. Die rohe Mischung wurde für 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Sie wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat auskristallisiert, was 16 g (50% Ausbeute) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester lieferte.

## B. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0128]** 3,3 g (12 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester wurden in 15 ml Ethanol und 5 ml THF gelöst. Über diese Lösung wurden 3,3 g Pd auf Kohlenstoff mit 10% zugegeben. Die rohe Mischung wurde bei 30 psi für 48 Stunden hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösemittel unter verringertem Druck abgezogen, was 1,55 g (54%) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester lieferte.

## C. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0129]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3 g (11 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester und 20 ml einer 0,6 M Lösung von 3-Brommethylfuran, die frisch hergestellt worden war. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,44 g 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

## D. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0130]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,44 g (11 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester und 3,6 g Kaliumhydroxid. Nach Standardaufarbeitung wurden 3,85 g 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin erhalten.

## E. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester

**[0131]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens herge-

stellt, ausgehend von 3,8 g (11 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 4,03 g (16,5 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 2,5 g (50% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester erhalten.

F. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure

**[0132]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,5 g (5,1 mmol) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 1,2 g (50% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure erhalten.

Schmelzpunkt = 91,5-93,2°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,79-1,98 (m, 4H), 2,40-2,48 (t, 2H), 2,76-2,93 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,30-4,46 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,57-7,66 (m, 2H), 8,10-8,12 (dd, 1H), 8,35-8,27 (m, 1H).

#### Beispiel 44

Darstellung von 4-Chlor-2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure

**[0133]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung von Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,5 g (5,3 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 1,7 g (6,9 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-4-chlorbenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,3 g (10% Ausbeute) 4-Chlor-2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]-ethoxy}benzoesäure erhalten.

Schmelzpunkt = 81,6-83,3°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,88-2,14 (m, 4H), 2,70-2,77 (t, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,04-3,08 (t, 2H), 3,29-3,33 (m, 2H), 4,48-4,51 (t, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,16-8,22 (dd, 1H), 8,26-8,28 (dd, 1H).

#### Beispiele 45-49

**[0134]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 44 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 12 dargestellt.

**[0135]**

Tabelle 12

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
45	433	100
46	475	99
47	445	88
48	475	91
49	475	85

## Beispiel 50

Darstellung von 2-(2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]-ethoxy)-4-methoxybenzoesäure

**[0136]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,6 g (11 mmol) 1-Furan-2-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 4,0 g (16,5 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardreinigung betrug die Gesamtausbeute 36% (1,93 g).

Schmelzpunkt = 186,9-189,2°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,93-2,09 (m, 4H), 2,47-2,54 (m, 2H), 2,76-3,01 (m, 3H); 3,15-3,23 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 6,62-6,65 (dd, 1H), 6,75-6,76 (m, 1H), 7,07-7,11 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 8,13-8,15 (d, 1H), 8,26-8,27 (d, 1H).

## Beispiele 51-53

**[0137]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 50 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
51	475	99
52	479	95
53	433	100

## Beispiel 54

Darstellung von 2-(2-[4-[1-(5-Chlorthiophen-2-yl)methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl)ethoxy)-3-methoxybenzoesäure

**[0138]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2 g (6 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 1,9 g (7,85 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-3-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardreinigung betrug die Gesamtausbeute 14% (0,8 g).

Schmelzpunkt = 110,7-112,6°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,90-2,14 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,90-3,11 (m, 3H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,38-4,46 (d, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,93-7,15 (m, 6H), 7,44 (s, 1H), 8,21-8,24 (dd, 1H), 8,27-8,30 (dd, 1H).

## Beispiele 55-60

**[0139]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 54 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
55	526	88
56	530	92
57	483	99
58	496	70

59	526	71
60	526	82

Beispiel 61

Darstellung von 2-{2-[4-{1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl}piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure

**[0140]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 2,5 g (9,1 mmol) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin und 3,3 g (13,6 mmol) von 2-(2-Chlorethoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardreinigung betrug die Gesamtausbeute 35% (0,77 g).

Schmelzpunkt = 175-177°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,86-0,91 (t, 3H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,92-2,10 (m, 4H), 2,75-3,00 (m, 3H), 3,13-3,23 (m, 2H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,18-4,23 (t, 2H), 4,43-4,46 (t, 2H), 6,62-6,66 (dd, 1H), 6,74-6,76 (d, 1H), 7,02-7,06 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H).

Beispiele 62-67

**[0141]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 61 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
62	451	95
63	455	99
64	409	99
65	421	97
66	451	100
67	451	90

**[0142]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 4, Teile E und F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,066 g (0,22 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin. Die rohen Mischungen wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten, die diesen Verbindungen entsprechen, sind in Tabelle 16 dargestellt.

A. Darstellung von 3-Piperidin-4-yl-1-pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

**[0143]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teile C und D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,2 g (0,66 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,149 g (0,86 mmol) 2-Brommethylpyridin. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,21 g (72% Ausbeute) des erwarteten Produktes isoliert.

Tabelle 16

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
68	456	73
69	378	100

Beispiel 70

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0144]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teile A und B, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 3,1 g (26,24 mmol) 6-Azaindol und 4,36 ml (28,86 mmol) 1-Carbethoxy-4-piperidon. Nach zwei Syntheseschritten wurden 3,1 g (91% Ausbeute) erhalten.

B. Darstellung von 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0145]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,05 g (3,84 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 0,52 ml (4,61 mmol) 2-Bromethylethylether. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,83 g (63% Ausbeute) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

C. Darstellung von 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

**[0146]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,83 g (2,4 mmol) 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 0,46 g (71% Ausbeute) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin erhalten.

D. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester

**[0147]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,46 g (1,7 mmol) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin und 0,44 g (2,0 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,2 g (21% Ausbeute) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäuremethylester erhalten.

E. Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure

**[0148]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens herge-

stellt, ausgehend von 0,21 g (0,46 mmol) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,18 g (90% Ausbeute) 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure erhalten. Schmelzpunkt = 173,8-175,1°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,99-1,05 (m, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 2H), 3,14-3,52 (m, 7H), 3,70-3,73 (t, 4H), 4,52-4,58 (m, 4H), 7,04-7,09 (t, 1H), 7,20-7,23 (d, 1H), 7,52-7,57 (t, 1H), 7,67-7,70 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,04-8,06 (d, 1H), 8,20-8,22 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

## Beispiele 71-75

**[0149]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 70 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
71	467	100
72	467	100
73	471	98
74	437	86
75	486	92

## Beispiel 76

Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0150]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,9 g (18 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 35,4 ml (21,6 mmol) einer 0,61 M Lösung von 3-Brommethylfuran. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 5,72 g (91% Ausbeute) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

**[0151]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 5,72 g (16,2 mmol) 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 4,3 g (93% Ausbeute) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin erhalten.

C. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester

**[0152]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,50 g (5,25 mmol) 1-Furan-3-ylmethyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin und 1,55 g (6,3 mmol) 2-(2-Chloretoxy)-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,95 g (36% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester erhalten.

D. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure

**[0153]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,95 g (1,94 mmol) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,27 g (30% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure erhalten.

Schmelzpunkt = 303,4-304,5°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,72-2,00 (m, 4H), 2,33-2,58 (m, 2H), 2,73-2,93 (m, 3H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 5,28 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,59-6,62 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,57-7,63 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 9,00 (m, 1H).

Beispiele 77-80

**[0154]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 76 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
77	445	94
78	445	83
79	445	75
80	479	100

Beispiel 81

Darstellung von 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure

A. Darstellung von 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0155]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 4,9 g (18 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 35,4 ml (21,6 mmol) einer 0,61 M Lösung von 3-Brommethylfuran. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 6,14 g (43% Ausbeute) 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

B. Darstellung von 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

**[0156]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 6,14 g (18,6 mmol) 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung wurden 5,45 g (100% Ausbeute) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin erhalten.

C. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester

**[0157]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,35 g (5,25 mmol) 1-Butyl-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin und 1,35 g (6,3 mmol) 2-(2-Chlorethoxy)-benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 1,1 g (49% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester erhalten.

## D. Darstellung von 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure

**[0158]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 4, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 1,1 g (2,57 mmol) 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäuremethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,42 g (42% Ausbeute) 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]-ethoxy}benzoesäure erhalten. Schmelzpunkt = 157,8-158,8°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 0,86-0,91 (t, 3H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 4H), 2,58-2,69 (m, 2H), 2,82-3,01 (m, 3H), 3,19-3,23 (d, 2H), 4,21-4,25 (t, 2H), 4,41-4,45 (t, 2H), 6,69-7,04 (t, 1H), 7,22-7,24 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,53-7,56 (dd, 1H), 7,65-7,67 (d, 1H), 8,07-8,09 (d, 1H), 8,83 (s, 1H).

## Beispiele 82-87

**[0159]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 81 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
82	451	100
83	451	100
84	455	100
85	421	95
86	470	100
87	391	92

## Beispiel 88

## Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

## A. Darstellung von 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester

**[0160]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 8,7 g (31,8 mmol) 4-(1H-Pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester und 5,75 ml (47,7 mmol) 2-Chlor-5-chlormethylthiophen. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 7,67 g (60% Ausbeute) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester erhalten.

## B. Darstellung von 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin

**[0161]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil D, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 7,67 g (19 mmol) 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäureethylester. Nach Standardaufarbeitung 2,94 g (46% Ausbeute) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin.

## C. Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester

**[0162]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil E, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von 0,44 g (1,32 mmol) 1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-3-piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin und 0,36 g (1,32 mmol) 5-Brommethyl-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,3 g (43% Ausbeute) 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester erhalten.

## D. Darstellung von 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure

**[0163]** Diese Verbindung wurde unter Befolgung des in Beispiel 24, Teil F, beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend 0,3 g (0,57 mmol) 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester. Nach Standardaufarbeitung und Reinigung wurden 0,2 g (60% Ausbeute) 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure erhalten.

Schmelzpunkt = 125,0-127,2°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,62-1,71 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56-7,58 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,89 (m, 1H).

## Beispiele 89-93

**[0164]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 88 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
89	496	68
90	526	70
91	526	62
92	530	54
93	433	20

## Beispiel 94-99

**[0165]** Diese Verbindungen wurden unter Befolgung des in Beispiel 89 beschriebenen Verfahrens hergestellt, ausgehend von den entsprechenden Ausgangsmaterialien. Sie wurden durch präparative HPLC, getriggert durch MS, gereinigt. ESI/MS- und Reinheitsdaten sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21

Beispiel	ESI/MS m/e [(M)+]	Reinheit (%)
94	461	100
95	445	93
96	445	97
97	491	93

98	461	81
99	423	67

## Beispiel 100

Darstellung von 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure

**[0166]** Über eine Lösung von 0,15 g (0,68 mmol) 3-Chlorbenzoesäure in 3 ml Dichlormethan bei 0°C wurde eine Lösung von 0,3 g (0,68 mmol) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure in 10 ml Dichlormethan langsam zugegeben. Nach 2 Stunden bei 0°C wurde die rohe Mischung mit 15 ml Dichlormethan verdünnt und mit Salzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wurde unter verringertem Druck abgezogen. Die rohe Mischung wurde durch Chromatographie über Silikagel gereinigt, was 0,14 g (46% Ausbeute) 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo [2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}-ethoxybenzoesäure lieferte. Schmelzpunkt = 173,8-175,1°C.

NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1,01-1,06 (t, 3H), 1,95-1,99 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 3,01-3,09 (t, 1H), 3,38-3,45 (q, 2H), 3,57-3,73 (m, 6H), 3,79-3,89 (m, 2H), 4,33-4,37 (t, 2H), 4,59-4,77 (m, 2H), 6,95-6,99 (t, 1H), 7,06-7,09 (dd, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,98-8,01 (d, 1H), 8,22-8,24 (d, 1H).

**[0167]** Ebenfalls eingeschlossen innerhalb des Schutzzumfangs der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, die, als den aktiven Inhaltsstoff, wenigstens ein Azaindolyppiperidinderivat der allgemeinen Formel I, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz desselben, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff oder Verdünnungsmittel umfassen. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung in einer für orale oder parenterale Verabreichung geeigneten Form konfektioniert. Die pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoffe oder Verdünnungsmittel, die mit der aktiven Verbindung oder den aktiven Verbindungen, oder Salzen derselben, vermischt werden, um die Zusammensetzung dieser Erfindung zu bilden, sind "per se" gut bekannt und die tatsächlichen verwendeten Hilfsstoffe hängen unter anderem von der beabsichtigten Verabreichungsmethode der Zusammensetzungen ab.

**[0168]** Zusammensetzungen dieser Erfindung sind vorzugsweise für orale Verabreichung angepasst. In diesem Fall können die Zusammensetzungen die Form von Tabletten, Kapseln oder Brausegranülen oder von flüssigen Zubereitungen, wie etwa Elixieren, Sirupen oder Suspension, annehmen, die alle eine oder mehrere Verbindungen der Erfindung enthalten; solche Zubereitungen können mit im Stand der Technik gut bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Verdünnungsmittel, die bei der Herstellung der Zusammensetzung verwendet werden können, schließen diejenigen flüssigen oder festen Verdünnungsmittel ein, die mit dem aktiven Inhaltsstoff kompatibel sind, zusammen mit Färbemitteln oder Geschmacksstoffen, falls gewünscht.

**[0169]** Tabletten oder Kapseln können geeigneterweise zwischen 0,2 und 500 mg, vorzugsweise von 0,5 bis 100 mg, aktiven Inhaltsstoff oder die äquivalente Menge eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes desselben enthalten. Die Verbindungen können in Pellets eingearbeitet werden, die mit einem geeigneten natürlichen oder synthetischen Polymer beschichtet sind, von dem aus dem Stand der Technik bekannt ist, daß es Eigenschaften verzögerter Freisetzung erzeugt. Sie können auch mit Polymeren in Tablettenform eingearbeitet wer-

den, um dieselben Eigenschaften zu erzeugen.

**[0170]** Die für orale Verwendung angepasste flüssige Zusammensetzung kann in der Form einer Lösung oder Suspension vorliegen. Die Lösung kann eine wässrige Lösung eines Säureadditionssalzes des Azaindolylpiperidinderivats zusammen mit z.B. Saccharose oder Sorbitol, um einen Sirup zu bilden, sein. Die Suspension kann eine unlösliche oder mikroverkapselte Form einer aktiven Verbindung der Erfindung zusammen mit Wasser oder einem anderen pharmazeutisch annehmbaren flüssigen Medium zusammen mit einem Suspensionsmittel oder Geschmacksstoff umfassen.

**[0171]** Zusammensetzungen für parenterale Injektion können aus löslichen Salzen der Azaindolylpiperidinderivate hergestellt werden, die gefriergetrocknet sein können oder nicht und die in Wasser oder einem geeigneten parenteral injizierbaren Fluid gelöst sein können.

**[0172]** In der Humantherapie hängen die Dosen der Verbindung der allgemeinen Formel I vom gewünschten Effekt und der Behandlungsdauer ab; Dosen für Erwachsene liegen im allgemeinen zwischen 0,2 mg und 500 mg pro Tag und vorzugsweise 0,5 mg und 100 mg pro Tag. Im allgemeinen wird der Arzt das Dosierungsregime unter Berücksichtigung des Alters und Gewichtes des zu behandelnden Patienten entscheiden.

#### Pharmakologische Wirkung

**[0173]** Die folgenden Tests wurden durchgeführt, um die hervorragenden pharmakologischen Wirksamkeiten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung zu belegen.

- (1) in-vitro-Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Bindungstest, um die Affinität der Verbindungen zu messen.
- (2) Histamin-induzierte Hautgefäßpermeabilität bei Ratten, um antiallergische Aktivität zu bewerten.
- (3) H<sub>1</sub>-ex-vivo-Bindungsstudien bei Mäusen, um den Penetrationsgrad in das zentrale Nervensystem hinein zu bewerten.
- (4) Messung von Blutdruck und Herzrate bei bewussten unbehinderten Ratten mit Bluthochdruck, um kardiovaskuläre Effekte zu überwachen.

#### (1) Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Bindungstest

**[0174]** Die Untersuchung der Bindung an Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptoren wurde in Meerschweinchen-Cerebellummembranen durchgeführt, wie zuvor beschrieben (Chang et al., J. Neurochem, 1979, 32, 1653-1663). Kurz gesagt wurden die Membransuspensionen (160 µg/ml) bei 30°C mit 0,7 nM [<sup>3</sup>H]-Mepyramin und unterschiedlichen Konzentrationen der Testverbindungen in einem Endvolumen von 250 µl inkubiert. Bindungsreaktionen wurden durch Filtration nach 30 min Inkubation beendet und die gebundene Radioaktivität wurde bestimmt. Die nicht-spezifische Bindung wurde in Gegenwart von 10 µM Promethazin gemessen. Die Affinität jeder Testverbindung an den Rezeptor wurde durch Verwendung von wenigstens sechs unterschiedlichen Konzentrationen, doppelt laufengelassen, bestimmt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden durch nicht-lineare Regression durch Verwendung von SAS auf einem DEC-AXP-Computer erhalten.

Tabelle 13. Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-Bindungstest

Verbindung	Bindung an Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptor (IC <sub>50</sub> , nM)
Cetirizin	226
Fexofenadin	214
Loratadin	360
1	240
2	560
3	225
4	403

Tabelle Fortsetzung	
Verbindung	Bindung an Histamin-H <sub>1</sub> -Rezeptor (IC <sub>50</sub> , nM)
5	695
6	190
7	205
8	405
9	150
10	335
11	505
14	510
17	265
18	315
19	500
22	235
23	275
24	475
25	235
26	275
28	520
36	160
37	155
43	120
44	70
45	255
50	48
54	695
61	100
63	110
64	380
73	111
76	675
81	220
84	74
92	105
96	805

**[0175]** Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Affinitäten für die H<sub>1</sub>-Rezeptoren besitzen, die sehr ähnlich sind zu den Referenzverbindungen Cetirizin, Fexofenadin und Loratadin.

(2) Histamin-induzierte Hautgefäßpermeabilität bei Ratten

**[0176]** Männliche Wistar-Ratten (180-210 g) wurden oral mit der Testverbindung oder Vehikel behandelt. Entweder eine, vier, acht oder 24 Stunden später wurden die Ratten mit Ether leicht anästhesiert und eine Hautreaktion wurde durch zwei intradermale Injektionen von 50 µl Histamin (100 µg/ml) auf dem Rücken, gefolgt von einer intravenösen Injektion von 3 ml/kg Evans-Blau (5 mg/ml), beide gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, induziert. 60 Minuten später wurden die Ratten durch Cervixdislokation getötet und die Rückenhaut freiseziert. Der Durchmesser (in Millimeter) der Papula wurde in zwei Richtungen gemessen und die Fläche wurde berechnet. Ergebnisse sind als die % Hemmung bei einer gegebenen Dosis, verglichen mit der mit Vehikel behandelten Gruppe, angegeben.

**[0177]** Die in den Beispielen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 19, 24, 25, 36, 44 und 61 offenbarten Verbindungen erzeugten eine Hemmung von mehr als 50% der Gefäßpermeabilität, die durch Histamin vier Stunden nach

Verabreichung einer Dosis von 3 mg/kg der Verbindungen der Erfindung induziert wurde. Unter denselben experimentellen Bedingungen erzeugten Cetirizin und Fexofenadin eine Hemmung von 36% bzw. 21 %.

### (3) Histamin-H<sub>1</sub>-Rezeptor-ex vivo-Bindungsstudien bei Mäusen

**[0178]** Der Test wurde im wesentlichen durchgeführt, wie beschrieben von Leysen et al. (Drug Development Research, 1991, 22, 165-178) mit den folgenden Modifikationen. Über Nacht ausgehungerte männliche Swiss-Albino-Mäuse (212 g) wurden oral mit unterschiedlichen Dosen der Testverbindungen (10 ml/kg, p.o.) behandelt und wurden 90 Minuten später getötet. Das gesamte Gehirn wurde herausgeziert und in 10 ml eiskaltem 0,05 M Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Phosphatpuffer (pH 7,4) homogenisiert. Eine 1 ml-Aliquot des Homogenats wurde, dreifach, mit 0,1 ml [<sup>3</sup>H]-Mepyramin (2 nM Endkonzentration, 27 Ci/mmol, Amersham) über 40 Minuten bei 30°C inkubiert. Die Konzentration an an die Membranen gebundenem [<sup>3</sup>H]-Mepyramin wurde durch unmittelbare Filtration der Homogenate unter Vakuum auf Glasfaserfilter (Whatman GF/B), gefolgt von drei schnellen Spülungen mit 5 ml kaltem Puffer, der 10 µM kaltes Mepyramin enthielt, bestimmt. Die Radioaktivität, die in den Filtern gebunden war, wurde durch Flüssigszintillationsspektrometrie bestimmt. Nicht-spezifische Bindung wurde durch Behandlung der Tiere mit 30 mg/kg p.o. D-Chlorpheniraminmaleat bestimmt. Mit Vehikel (Methylcellulose 0,5% und Tween 0,1%) behandelte Mäuse wurden verwendet, um die Gesamtbindung zu bestimmen.

**[0179]** Die Ergebnisse dieses Tests, ausgedrückt als ein Prozentanteil spezifische Bindung bei einer gegebenen Dosis der Testverbindung, zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wenig oder keine Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke zeigen.

### (4) Messung von Blutdruck und Herzrate bei bewußten unbehinderten Ratten mit Bluthochdruck

**[0180]** Blutdrucksensoren wurden unmittelbar oberhalb der Hüftbifurkation in der Bauchorta erwachsener männlicher Ratten mit spontanem Bluthochdruck (SHR) implantiert. Nach Erholung von der Anästhesie wurden die Ratten einzeln in Käfigen untergebracht, die auf Radiofrequenzempfänger gestellt wurden. Amoxycillin (15 mg/kg, i.m., nach chirurgischem Eingriff) wurde verabreicht, um Infektionen zu verhindern. Man lies die Ratten sich für wenigstens zwei Wochen nach Transmitterimplantation erholen. Arterieller Blutdruck und Herzrate wurden aufgezeichnet und mit dem Dataquest-V-System (Data Science, St. Paul, MN) analysiert. Die Tiere wurden in einem 12:12-Stunden-Hell-Dunkel-Zyklus während des gesamten Aufzeichnungszeitraums gehalten. Nach 18 Stunden Fasten mit Wasser „ad libitum“ erhielten die Tiere oral Arzneistoffe und dann wurde ihnen Futter gegeben. Hämodynamische Aufzeichnungen wurden alle 15 Minuten vorgenommen, beginnend 4 Stunden nach Arzneistoffverabreichung und sich über 24 Stunden danach fortsetzend. Jede Aufzeichnung dauerte 10 Sekunden, und die hämodynamischen Werte aller Zyklen innerhalb dieses Zeitraums wurden gemittelt. Alle Tiere erhielten alle Behandlungen. Zwischen Verabreichungen an dieselbe Ratte gab es sieben Tage Auswaschzeitraum, und eine vollständige Rückkehr zu Basislinienwerten wurde sichergestellt. Die Effekte der Behandlungen auf den mittleren arteriellen Blutdruck und die Herzrate wurden mit Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) bestimmt. Ein P-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

**[0181]** Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben wenig oder keine Wirkungen auf den Blutdruck und die Herzrate bei Dosen von 3 bis 30 mg/kg.

**[0182]** Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung hervorragende antihistaminische und antiallergische Aktivitäten besitzen, die wenigstens vergleichbar, und in vielen Fällen besser, sind als diejenigen der kommerziellen Antihistaminika, die als Referenz verwendet wurden.

**[0183]** Gleichzeitig haben die Verbindungen der vorliegenden Erfindung verringerte Nebenwirkungen auf das kardiovaskuläre System und das zentrale Nervensystem. Sie können somit vorteilhafterweise für die Behandlung allergischer Störungen verwendet werden, zum Beispiel Bronchialasthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis und Urtikaria.

**[0184]** Die Erfindung stellt somit ein Verfahren zur Behandlung einer allergischen Störung bereit, das den Schritt der Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung von Formel I an eine Person, die einer solchen Behandlung bedarf, umfaßt.

**[0185]** Die Erfindung stellt auch die Verwendung der Verbindungen von Formel I bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer allergischen Störung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung von Formel I umfassen, bereit. Einige Beispiele für geeignete Zusammensetzungen sind unten gezeigt.

## Beispiel 101

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Sirup

**[0186]** 1.000 Flaschen (150 ml Volumen), die jede eine Lösung von 750 mg 5-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure enthielten, wurden wie folgt hergestellt:

5-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure	750 g
Glycerin	15.000 g
hydriertes Rhizinusöl-Ethylenoxid	1.500 g
Natriummethyl-p-hydroxybenzoat	240 g
Natriumpropyl-p-hydroxybenzoat	60 g
Natriumsaccharin-Geschmacksstoff q.s.	300 g
Natriumhydroxid q.s. pH = 4	
entmineralisiertes Wasser q.s. 150 Liter	

Verfahren:

**[0187]** Zu einer Lösung der p-Hydroxybenzoate und Saccharin in 30 Litern entmineralisiertem Wasser wurden eine wäßrige Glycerinlösung und hydriertes Rhizinusöl-Ethylenoxid zugegeben. Nach Rühren wurde die 5-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure zugegeben und homogenisiert, um vollständige Auflösung zu erreichen. Danach wurde der Geschmacksstoff in die Lösung mit kräftigen Rühren eingemischt, und die Mischung wurde mit entmineralisiertem Wasser auf das Endvolumen aufgefüllt. Die resultierende Lösung wurde in 150 ml-Flaschen unter Verwendung einer geeigneten Abfüllmaschine abgefüllt.

## Beispiel 102

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Kapseln

**[0188]** 50.000 Kapseln, die jede 50 mg 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure enthielten, wurden aus der folgenden Formulierung hergestellt:

2-Methoxy-5-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure	2.500 g
Magnesiumstearat	225 g
Lactose, sprühgetrocknet	18.350 g
quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose	900 g
Natriumlaurylsulfat	450 g

Verfahren:

**[0189]** 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure, Natriumlaurylsulfat, Lactose und quervernetzte Natriumcarboxymethylcellulose wurden miteinander vermischt und durch ein Sieb mit einer Öffnung von 0,6 mm hindurchgegeben. Das Magnesiumstearat wurde zugegeben und die Mischung in Gelatine kapseln geeigneter Größe eingekapselt.

## Beispiel 103

Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung: Tabletten

**[0190]** 100.000 Tabletten, die jede 25 mg 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure enthielten, wurden aus der folgenden Formulierung hergestellt:

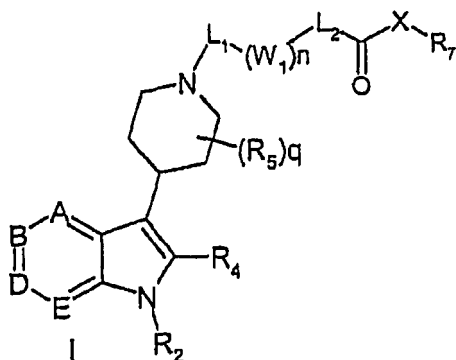
2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure	2.500 g
mikrokristalline Cellulose	1.650 g
Lactose, sprühgetrocknet	9.620 g
Carboxymethylstärke	570 g
Natriumstearyl fumarat	80 g
kolloidale Kieselsäure	80 g

Verfahren:

**[0191]** Alle Pulver wurden durch ein Sieb mit Öffnungen von 0,6 mm hindurchgegeben. Sie wurden dann alle in einen geeigneten Mischer für 30 Minuten vermischt und unter Verwendung von 6 mm-Scheiben und flachen angeschrägten Stempeln zu 145 mg-Tabletten verpreßt. Die Desintegrationszeit der Tabletten betrug etwa 60 Sekunden.

## Patentansprüche

### 1. Verbindung der Formel I



wobei:

jedes von A, B, D und E unabhängig ein Stickstoffatom oder eine  $-CR_1$ -Gruppe darstellt, mit der Maßgabe, dass wenigstens eines von A, B, D und E ein Stickstoffatom ist;

$R_1$  ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom oder eine Hydroxy-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Cyano- oder Acylaminogruppe darstellt, wobei die Kohlenwasserstoffketten dieser Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren weiteren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert sind;

$R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel  $L_3-(W_2)_p$  darstellt;

$L_1$ ,  $L_2$  und  $L_3$  stellen jeweils unabhängig eine Einfachbindung oder eine acyclische, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen dar, die gegebenenfalls 1 bis 3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus  $-S-$ ,  $-O-$  oder  $-NR_3-$ , enthält, die eine entsprechende Anzahl an nicht-benachbarten Kohlenstoffatomen ersetzen und worin  $R_3$  aus Wasserstoff und einer Alkylgruppe ausgewählt ist; wobei die Kohlenwasserstoffkette gegebenenfalls mit einem Substituenten oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert ist;

$R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe, ausgewählt aus Alkyl, Alkoxy, Alkenyl, Alkynyl oder Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem Substituenten oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, darstellen;

$X$   $-O-$  oder  $-NR_6-$  darstellt;

$R_6$  und  $R_7$  jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom, eine Gruppe der Formel  $-(CH_2)_m-W_3$  oder eine Gruppe, ausgewählt aus Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, darstellen, die gegebenenfalls durch einen Substituenten oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus  $-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-O-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-S-(CH_2)_m-W_3$ ,  $-NR_3-(CH_2)_m-W_3$ , Hydroxy, Oxo, Halogen, Alkoxy, Alkylthio, Amino, Monoalkylamino und Dialkylamino, substituiert ist; wobei die Alkylketten in den Alkoxy-, Alkylthio-, Monoalkylamino- und Dialkylamino-Substituenten gegebenenfalls substituiert sind mit einem weiteren Substituenten oder mehreren weiteren Substituenten, ausgewählt aus  $-(CH_2)_m-W_3-$ , Hydroxy-, Oxo-, Halogen-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino- und Dialkylaminogruppen;

$W_1$ ,  $W_2$  und  $W_3$  jeweils unabhängig eine 3-bis 7-gliedrige aromatische oder nicht-aromatische cyclische Gruppe, die 0 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, darstellen, die gegebenenfalls an eine andere 3- bis 7-gliedrige aromatische oder nicht-aromatische cyclische Gruppe, die 0 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus N, O und S, enthält, kondensiert ist; wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Cycloalkyl-, Heteroaryl-, Heterocyclyl-, Hydroxy-, Alkylendioxy-, Alkoxy-, Alkylthio-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Nitro-, Cyano-, Oxo-, Hydroxycarbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Acylamino-, Carbamoyl- und Alkylcarbamoylgruppen, substituiert sind; wobei die Kohlenwasserstoffketten und die cyclischen Gruppierungen dieser Substituenten gegebenenfalls mit einem oder mit mehreren weiteren Substituenten, ausgewählt aus Halogen-, Hydroxy-, Oxo-, Alkoxy-, Alkylthio-, Acylamino-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Hydroxyalkoxy-, Phenyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- und Hydroxycarbonylgruppen, substituiert sind;

$m$  eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,

$n$  und  $p$  unabhängig 0 oder 1 sind,

$Q$  eine ganze Zahl von 1 bis 9 ist,

und N-Oxide und pharmazeutisch annehmbare Salze davon,

mit der Maßgabe, dass die Verbindung der Formel 1 nicht (a) der tert.-Butylester von 4-(5-Amino-1H-pyrrolo[3,2-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure; (b) [4-(1H-Pyrrolo-[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester], (c) [4-(1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester] oder (d) [4-(6-Dimethylamino-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester] ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen bis zu 10 Kohlenstoffatome enthalten; die Alkylgruppen, die in den Alkoxy-, Alkylthio-, Monoalkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxyalkoxy-, Alkylcarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbamoyl- und Alkylendioxygruppen vorliegen, 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten; die Acylgruppen 2 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten; die Arylgruppen 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthalten; die Heteroarylgruppen 5- bis 10-gliedrige Ringe sind; die Cycloalkylgruppen 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten; und die Heterocyclylgruppen 3- bis 10-gliedrige Ringe sind.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei nur eines oder zwei von A, B, D und E ein Stickstoffatom ist/sind.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei nur eines von D und E ein Stickstoffatom ist.

5. Verbindung nach Anspruch 3, wobei nur zwei von A, B, D und E ein Stickstoffatom ist, wobei die Stickstoffatome in den Positionen A und D oder B und E sind.

6. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei jedes  $R_1$  unabhängig ausgewählt ist aus einem Wasserstoff- und Halogenatom oder einer Alkyl- und Alkoxygruppe.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei  $R_1$  Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Methoxy ist.

8. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei jedes von  $L_1$ ,  $L_2$  und  $L_3$  unabhängig eine Einfachbindung oder eine Alkyl-, Oxyalkyl-, Aminoalkyl-, Thioalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe darstellt.

9. Verbindung nach Anspruch 8, wobei  $L_1$  eine Alkyl-, Oxyalkyl-, Aminoalkyl- oder Thioalkylgruppe ist;  $L_2$  eine Einfachbindung oder eine Alkylgruppe ist; und  $L_3$  eine Einfachbindung oder eine Alkyl-, Oxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei  $L_1$  Methyl, Ethyl, n-Propyl, Oxyethyl, Oxypropyl, Aminoethyl oder Thioethyl ist;  $L_2$  eine Einfachbindung, Methyl oder Ethyl ist; und  $L_3$  eine Einfachbindung, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Oxyethyl, Methoxyethyl oder Ethoxyethyl ist.

11. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei  $W_1$  eine aromatische monocyclische Gruppe ist, die gegebenenfalls mit einem Substituenten oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, Alkyl- und Alkoxygruppen, substituiert ist.

12. Verbindung nach Anspruch 11, wobei  $W_1$  eine Phenyl-, Furanyl- oder Thienylgruppe ist und gegebenenfalls mit einem Substituenten oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Methyl und Methoxy, substituiert ist.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei  $n$  0 ist.

14. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei  $W_2$  eine Cycloalkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe ist und gegebenenfalls mit einem Substituenten oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl und Alkoxy, substituiert ist.

15. Verbindung nach Anspruch 14, wobei  $W_2$  eine cyclische Gruppe ist, die aus Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Phenyl, Tetrahydropyranyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, Oxetanyl und Dioxanyl ausgewählt ist, und die gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl und Methoxy, substituiert ist.

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei  $p$  0 ist oder  $R_2$  Wasserstoff ist.

17. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei  $R_4$  und  $R_5$  jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen, Alkyl und Alkoxy, darstellen.

18. Verbindung nach Anspruch 17, wobei  $R_4$  und  $R_5$  beide Wasserstoff sind.

19. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei  $X$  -O- ist und  $R_7$  Wasserstoff, Alkyl oder eine  $-(CH_2)_n$ -Phenylgruppe, worin  $n$  0 oder 1 ist, ist.

20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei  $R_7$  Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl ist.

21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei  $X$ -N- $R_6$  ist und  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder eine  $-(CH_2)_n$ -Phenylgruppe, worin  $n$  0 oder 1 ist, sind.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei  $R_6$  und  $R_7$  unabhängig Wasserstoff, Methyl, Ethyl, tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl sind.

23. Verbindung nach Anspruch 1, die eine der Folgenden ist:

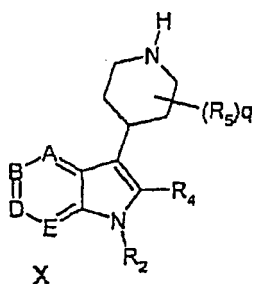
3-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure  
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo(2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure  
 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-methyl}-2-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}-ethoxy)benzoesäure  
 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-(4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-[4-(1-Thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure  
 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 2-Methoxy-5-[4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2,4-Dimethoxy-3-[4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-Methoxy-6-(2-{4-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 3-[4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure

5-(4-(1-Cyclopropylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl)-2-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 3-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 5-[4-(1-Isopropyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 4-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}buttersäure  
 (2-{4-[1-(4-Fluorbenzyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)essigsäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2-fluorbenzoesäure  
 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure  
 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2,4-dimethoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-6-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-4-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 2-Fluor-5-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-3-methoxybenzoesäure  
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2,4-dimethoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-6-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-4-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-3-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 2-Fluor-5-[4-(1-furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(5-chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2-fluorbenzoesäure  
 3-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure  
 3-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2,4-dimethoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-6-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-4-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-3-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-4-chlorbenzoesäure  
 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-fluorbenzoesäure  
 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-ylmethyl}-2,4-dimethoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-6-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 4-[4-(1-Pyridin-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-yl]buttersäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure  
 4-Brom-3-{4-[1-(2-ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]}piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-4-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-{2-[4-(1-furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)]piperidin-1-yl}ethoxy}-3-methoxybenzoesäure

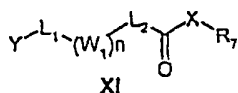
2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-chlorbenzoesäure  
 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 4-Brom-3-[4-(1-butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 3-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-3-methoxybenzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure  
 4-Chlor-2-(2-{4-[1-(5-chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 (2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)essigsäure  
 2-{2-[4-(1-Thiophen-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 2-{2-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 5-[4-(1-Furan-2-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure  
 4-Methoxy-2-{2-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure  
 2-Methoxy-5-[4-(1-thiophen-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-7-hydroxy-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure  
 3-{4-[1-(2-Methoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure-ethylester  
 3-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]benzoesäure-methylester  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure-methylester  
 3-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-ylmethyl}benzoesäure-methylester  
 5-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl]-methyl}-2-methoxybenzoesäure-ethylester  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure-methylester  
 5-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure-ethylester  
 2-(2-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure-methylester  
 5-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-ylmethyl]-2-methoxybenzoesäure-ethylester  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)-4-methoxybenzoesäure-methylester  
 2-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-yl}ethoxy)benzoesäure-methylester  
 2-{2-[4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}-4-methoxybenzoesäure-methylester  
 2-{2-[4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-yl]ethoxy}benzoesäure-methylester  
 5-{4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo(2,3-c)-pyridin-3-yl]piperidin-1-ylmethyl}-2-methoxybenzoesäureethylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]-pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-tert.-butylester  
 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-(1-Furan-3-ylmethyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-(1-Butyl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)piperidin-1-carbonsäure-ethylester  
 4-[1-(5-Chlorthiophen-2-ylmethyl)-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl]piperidin-1-carbonsäure-ethylester

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1, wie sie in einem der vorangehenden Ansprüche definiert ist, wobei das Verfahren umfasst:

– Alkylierung einer Verbindung der Formel X



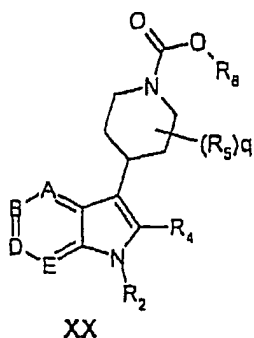
worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q wie in einem der vorangehenden Ansprüche definiert sind, mit einem reaktiven Intermediat der allgemeinen Formel XI



worin L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, W<sub>1</sub>, n, X und R<sub>7</sub> wie in einem der vorangehenden Ansprüche definiert sind, und Y eine Abgangsgruppe, z.B. ein Chlor- oder ein Bromatom oder eine Methansulfonat-, p-Toluolsulfonat- oder eine Benzolsulfonat-Gruppe, ist.

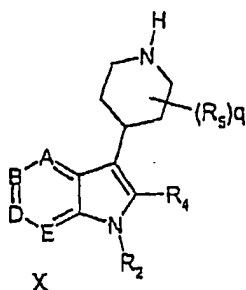
25. Verfahren nach Anspruch 24 zum weiteren Erhalt solcher Verbindungen der Formel 1, worin X Sauerstoff ist, R<sub>7</sub> Wasserstoff ist und A, B, D, E, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, q, W<sub>1</sub> und n wie in Anspruch 24 definiert sind, wobei das Verfahren die Hydrolyse der entsprechenden Verbindung der Formel 1, worin R<sub>7</sub> wie in Anspruch 1 definiert ist, umfasst.

26. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die Verbindung der Formel X durch Entschützen einer Verbindung der Formel XX erhalten wird



worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q wie in einem der vorangehenden Ansprüche definiert sind, und R<sub>8</sub> eine Ethyl- oder tert.-Butylgruppe darstellt.

27. Verbindung der Formel X



worin A, B, D, E, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und q wie in einem der vorangehenden Ansprüche definiert sind, mit der Maßgabe, dass  
wenn A ein Stickstoffatom ist; B eine -CR<sub>1</sub>-Gruppe ist; D und E beide -CH- sind; und R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> alle Wasserstoff sind,  
dann R<sub>1</sub> keine Acylaminogruppe sein kann.

28. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 zur Verwendung in der Behandlung eines pathologischen Zustands oder einer Krankheit, die für eine Verbesserung durch Antagonismus von H<sub>1</sub>-Histamin-Rezeptoren empfänglich ist.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 23 definiert ist, vermischt mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

30. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 23 bei der Herstellung eines Medikaments für die Behandlung eines pathologischen Zustands oder einer Krankheit, die für eine Verbesserung durch Antagonismus von H<sub>1</sub>-Histamin-Rezeptoren empfänglich ist.

31. Verwendung nach Anspruch 30, wobei der pathologische Zustand oder die Krankheit Bronchialasthma, allergische Rhinitis, Konjunktivitis, Dermatitis, Urtikaria oder eine andere allergische Krankheit ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen