



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314628**

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup>

C 07 D 405/04, 471/04, A 61 K 31/4523,  
A 61 P 25/00

## Patentstyret

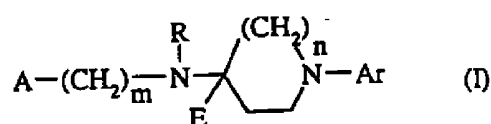
(21) Søknadsnr	19981415	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1998.03.27	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1998.03.27	(30) Prioritet	1997.03.27, FR, 9703760
(41) Alm. tilgj.	1998.09.28		
(45) Meddelt dato	2003.04.22		
(71) Patenthaver	Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, F-92200 Neuilly-sur-Seine, FR		
(72) Oppfinner	Jean-Louis Peglion, F-78110 Le Vesinet, FR Bertrand Goument, F-78220 Viroflay, FR Mark Millan, F-78230 Le Pecq, FR Alain Gobert, F-93200 Saint Denis, FR Valérie Audinot, F-78300 Poissy, FR		
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse **Nye N-arylpiperidin-forbindelser, en fremgangsmåte ved fremstilling derav og farmasøytiske preparater som inneholder slike**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye N-arylpiperidinforbindelser med formel:



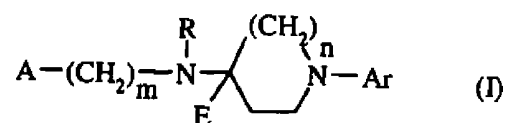
hvori:

A, m, R, E, n og Ar er som definert i beskrivelsen. Disse forbindelser kan anvendes som medikamenter når de foreligger i form av en racemisk blanding eller i form av optiske isomerer eller også i form av de fysiologisk tolererbare syreaddisjonssalter derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye N-arylpiperidinforbindelser, en fremgangsmåte ved fremstilling derav og farmasøytiske preparater som inneholder slike.

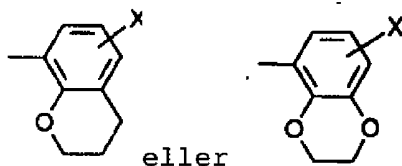
Nærmere bestemt vedrører den:

5 N-arylpiperidinforbindelser med formel I:

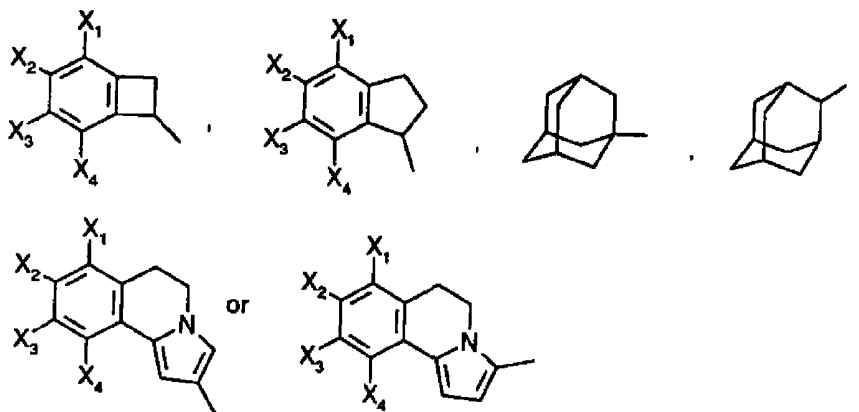


hvor:

- m representerer et heltall fra 1 til 5 inklusive;
- n representerer 2;
- R representerer et hydrogenatom, eller et
- 10 fenylalkylradikal hvori alkylenheden inneholder fra 1 til 5 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede;
- E representerer et hydrogenatom;
- Ar representerer:



- 15 idet X er et hydrogen- eller halogenatom og A representerer:



hvor:

- X1, X2, X3 og X4, som kan være identiske eller forskjellige,

5       \* hver for seg representerer et hydrogen- eller halogenatom eller (C1- til C5) alkoksyradikal som hver for seg er rettkjedet eller forgrenet,

- hvor de foreligger i form av en racemisk blanding eller i form av optiske isomerer,

og fysiologisk tolererbare, syreaddisjonssalter derav.

10   Produktene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan benyttes som medikamenter ved behandling av forstyrrelser hvori involveringen av det serotoninergiske system har vært vist, slik som psykiatriske forstyrrelser (depresjon, angst, panikkanfall, schizofreni, aggresjon, impulsive for-

15   styrrelser, obsessive-kompulsive forstyrrelser), degenerative forstyrrelser (Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom), smerte, migrene, hodepine, cerebrale vaskulære ulykker, bulimi, anoreksi, narkotikamisbruk og dessuten i kardiovaskulære forstyrrelser (ustabil angina) siden det serotoninergiske system, i likhet med sentralnervesystemet, også fore-

20   ligger i de kardiovaskulære områder. Tallrike serotoninreseptorer har blitt identifisert og er nylig blitt klonet.

De har blitt klassifisert i syv hovedklasser, 5-HT1 til 5-HT7, på basis av deres primære struktur og deres modus for sammenkopling med transduksjonssystemene (konf. F.G. Boess, *Molecular Biology of 5-HT Receptors*, *Neuropharmacol.*, 194, 33, 275). Disse klasser er i seg selv oppdelt i undertyper. Undertypene 5-HT1A, 5-HT1B (tidligere 5-HT1D $\beta$ ) og 5-HT1D (tidligere 5-HT1D $\alpha$ ) er kjent for 5-HT1-reseptoren (for en nylig gjennomgang og diskusjon av nomenklaturen se R.P. Hartig, *Trends in Pharmacol. Sciences*, 1996, 17, 103).

10 Søknaden for den foreliggende oppfinnelse vedrører mer spesielt 5-HT1B-reseptorer da de krevde produkter fungerer som kraftige og selektive ligander for denne reseptor. 5-HT1B-reseptorer er lokalisert postsynoptisk i den cerebrale region og på de perifere sympatiske nerveender, i cerebrale blodkar og de trigeminale primære afferente nerver. (G.J. Molderings, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1990, 15 342, 371; E. Hamel, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 44, 242; A.T. Bruinvels, *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 227, 357). Deres lokalisering innebærer at det ved aktivering av 5-HT1B-reseptorpopulasjoner er mulig å behandle migrener og hodepiner med agonister av både en vaskulær og nevrogen effekt. Med antagonist vil det være mulig ved virkning på de perifere reseptorer å behandle forstyrrelser av det kardiovaskulære system, slik som ustabil angina. Dessuten kan populasjonene av 5-HT1B-reseptorer, som både er til stede i høye konsentrasjoner i ryggmargens cornu dorsal, basal-gangliene, hippocampus og andre limbiske strukturer i fremre korteks. (C. Del Arco, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1992, 347, 248; S. Lowther, *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 222, 137; X. Langlois, *J. Neurochem.*, 1995, 65, 2671) være delvis ansvarlig for forstyrrelser av sinnstemning og adferd, og de kan være involvert i mekanismene for nocisepsjon. På basis av deres doble lokalisering, på den ene side på de postsynoptiske serotoninergiske nevroner og på den annen side på cellelegemer hvor de antar rollen som auto-reseptorer, kan deres involvering i patogenese med letthet reduseres, og dermed kan selektive ligander for

20  
25  
30  
35

disse reseptorer benyttes ved behandling av depresjon, angst, impulsive forstyrrelser og andre psykiatriske forstyrrelser som henger sammen med dysfunksjon av serotoninerisk transmisjon (C. Waeber, *Neurochem. Res.*, 1990, 15, 567; K. Herrick-Davis, *J. Neurochem.*, 1988, 51, 1906).

Når det gjelder reseptoren 5-HT<sub>1B</sub> (ex-5-HT<sub>1B</sub>β), er denne reseptor predominant i sentralnervesystemet for mennesker og marsvin. Videre er bare 5-HT<sub>1B</sub>-reseptorer lokalisert som autoreseptorer, hvilket ikke er tilfelle for 5-HT<sub>1D</sub> (ex-5-HT<sub>1D</sub>α)-reseptorer. 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>-reseptorligander har vært beskrevet i søknadene WO 96/00720 og WO 96/12713: de er naftylpiperazinformbindelser. 5-HT<sub>1B</sub>/5-HT<sub>1D</sub>-reseptor-antagonister med en bifenylstruktur har også vært beskrevet i søknaden WO 96/19477. Disse strukturer antyder ikke på noen måte forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse. Patentsøknad WO 95/07274 beskriver forbindelser med en 4-aminopiperidinstruktur som benyttes ved behandling av forstyrrelser av sentralnervesystemet. I den generelle formel kan det ekstrasykliske nitrogen være bundet ved hjelp av en alkankjede til benzodioksan, tetrahydronaftalen og en chromankjerne. Disse strukturer antyder ikke på noen måte strukturene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Aktiviteten av produktene ifølge den foreliggende oppfinnelse har vært vist i tallrike biologiske og farmakologiske tester.

Det var mulig å evaluere selektiviteten av 5-HT<sub>1B</sub>-reseptorer in vitro ved hjelp av bindingeksperimenter, spesielt ved sammenligning med 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer.

Ved anvendelse av hypotermi-testen på marsvin (M. Stingle et al., *J. of Psychopharmacology*, 1994, 8, 14) var det mulig å bestemme agonist- eller antagonist-typen for produktene ifølge oppfinnelsen.

Mikrodialyseforsøk viser verdien av produktene ifølge den foreliggende oppfinnelse ved behandling av forskjellige patologier i sentralnervesystemet. Når de utføres i fremre korteks, gjør disse tester, i det tilfelle hvor produktene  
5 bevirker en økning i frigjøringen i serotonin, det mulig å forestille seg deres anvendelse for depresjon, impulsive forstyrrelser og overvekt. Dersom de forårsaker en reduksjon i frigjøringen av serotonin, vil de være gunstige ved behandling av angst, panikkanfall, søvnproblemer, kog-  
10 nitive problemer og narkotikamisbruk. Endelig vil de, dersom de produserer en økning i dopamin og/eller noradrenalin, være velgjørende ved behandling av schizofreni og, som i det foregående, ved behandling av depresjon og kognitive problemer.

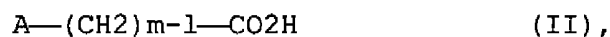
15 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse med formel I eller et fysiologisk tolererbart salt derav, i blanding med eller i samband med én eller flere egnede farmasøytiske eksipienter som aktive bestanddeler.

20 De farmasøytiske preparater som således oppnås, foreligger generelt i doseformer som inneholder fra 0,5 til 25 mg aktiv bestanddel. De kan eksempelvis foreligge i form av tabletter, dragéer, gelatinkapsler, suppositorier eller injiserbare eller drikkbare løsninger, og kan administreres  
25 ved den orale, rektale eller parenterale vei, avhengig av de former som benyttes.

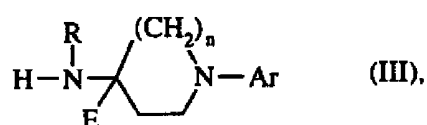
Doseringen varierer i samsvar med pasientens alder og vekt, administrasjonsruten og assosierte behandlinger og spenner fra 0,5 til 25 mg aktiv bestanddel fra 1 til 3 ganger pr.  
30 dag.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser med formel I, hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at:

- en forbindelse med formel II:

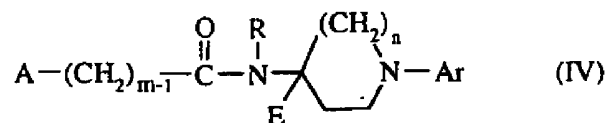


hvor A og m er som definert i det foregående, kondenseres med et amin med formel III:



5 hvor R, E, n og Ar er som definert i det foregående,

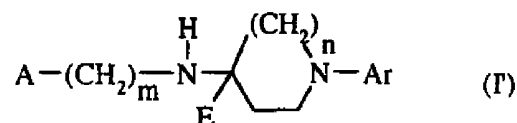
ved hjelp av karbonyldiimidazol i diklormetan, for å oppnå en forbindelse med formel IV:



hvor A, m, R, E, n og Ar er som definert i det foregående,

10 som reduseres til en forbindelse med formel I ved hjelp av bordimetylsulfid i tetrahydrofuran.

Forbindelsene med formel I, hvor R er som definert i det foregående med unntak av hydrogen, har også vært fremstilt ved å omsette forbindelser med formel I hvor R utelukkende representerer et hydrogenatom (dvs. ved omsetting av  
15 forbindelser med formel I':



hvor A, m, E, n og Ar er som definert i det foregående), ved hjelp av konvensjonelle alkylerings- eller aralkyle-

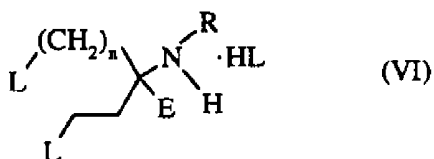
ringsmetoder ved anvendelse av et egnet halid, tosylat eller mesylat med formel V:



hvor:

- 5 R er som definert i det foregående og  
Z representerer et halogenatom som utvelges fra atomene klor, brom og jod, et tosyloksyradikal eller et mesyloksyradikal.

- 10 Forbindelsene med formel III fremstilles ved virkningen av et  $\omega, \omega'$ -dihalo-3-aminoalkan med formel VI:



hvor L er et klor-, brom- eller jodatomb, og R, E og n er som definert i det foregående, sammen med et arylamin med formel VII:



- 15 hvor Ar er som definert i det foregående, i et løsningsmiddel, slik som klorbenzen.

- Dersom ønsket, fremstilles de optiske isomerer av forbindelser med formel I som inneholder ett eller flere asymmetriske karbonatomer ved å følge konvensjonelle metoder som er kjent fra litteraturen.
- 20

- Salter av forbindelser med formel I med farmasøytisk akseptable syrer ble tilveiebrakt i samsvar med konvensjonelle metoder, som indikert i eksemplene i det følgende. Utgangsmaterialene er enten kjente produkter eller er produkter som tilveiebringes fra kjente substanser ved å
- 25



følge kjente prosedyrer, som beskrevet i det følgende i fremstillinger 1 til 6.

De eksempler som følger illustrerer den foreliggende oppfinnelse.

- 5 Smeltepunktene ble bestemt ved anvendelse av en Kofler-varmeplate (K) eller en varmeplate under et mikroskop (MK).

#### Syntese av utgangsmaterialene

De utgangsmaterialer som ble benyttet i de følgende eksempler, ble fremstilt som følger:

- 10 Preparat 1: 1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)-4-amino-piperidin  
Trinn 1: 4-hydroksyiminotetrahydro-4H-pyran  
40,6 g (0,406 mol) tetrahydro-4H-pyran-4-on, 118,7 g (1,71 mol) hydroksylamin-hydroklorid og 118,1 g (1,44 mol)  
15 natriumacetat i 810 ml etanol blandes ved romtemperatur. Blandingen oppvarmes under tilbakeløp i 20 timer og får deretter avkjøle seg. Det faste stoff filtreres fra og skylles med etanol, og deretter konsentreres filtratene. Resten tas opp i 500 ml eter og omrøres kraftig i 2 timer  
20 (hvitaktig, meget viskøst, uløselig produkt). Uløselig materiale fjernes ved filtrering, og filtratet konsentreres for å gi 49,5 g av det ønskede produkt (teori: 46,7 g), som inneholder 15 vekt% eddiksyre (korrekt utbytte: omtrent 90%), som anvendes slik det er.
- 25 Trinn 2: 4-aminotetrahydro-4H-pyranhydroklorid  
49,3 g (omtrent 0,405 mol) av den forbindelse som oppnås i trinn 1, blandes med 15 ml Raney-nikkel i 600 ml etanol, og blandingen hydrogeneres deretter ved romtemperatur under  $5 \times 10^5$  Pa hydrogen i 4 timer. Etter å ha filtrert bort  
30 Raney-nikkelet, settes 200 ml 4,1N eterisk saltsyre (omtrent 2 ekv.) til, og deretter avdampes løsningsmidlene

for å gi 52,6 g av det ønskede produkt (teori: 55,7 g), som anvendes slik det er.

Trinn 3: 1,5-dibrom-3-aminopentanhydrobromid

52,3 g (380 mmol) av den forbindelse som ble tilveiebrakt i det ovennevnte trinn, oppløses i 380 ml rykende hydrobromsyre (60%) ved romtemperatur, deretter oppvarmes løsningen ved tilbakeløp i 24 timer. Den får avkjøle seg, deretter settes 500 ml vann til: et faststoff kommer til syne etter noen få minutter. Det hele avkjøles i is, deretter filtreres det faste stoff fra, skylles med en meget liten mengde vann, gjøres deretter om til en pasta på nytt i 200 ml eter, filtreres fra, skylles med eter og tørkes in vacuo over kaliumhydroksid. På denne måte tilveiebringes 69,5 g av det ønskede produkt (utbytte: 56%) i form av et grått pulver.

Trinn 4: Tittelprodukt

20 g (59,0 mmol) av den forbindelse som oppnås i ovennevnte trinn blandes med 8,9 g (58,9 mmol) 5-amino[1,4]benzodioxan i 120 ml klorbenzen ved romtemperatur, og blandingen oppvarmes under tilbakeløp over natten. Den får avkjøle seg: produktet avsettes på veggene i en trehalset kolbe. Klorbenzenfasen dekanteres fra, og resten tas opp i 50 ml vann, deretter 200 ml N saltsyre, vaskes med eter (signifikant emulsjon), gjøres basisk i kulden med konsentrert natriumhydroksidløsning og ekstraheres tre ganger med 200 ml etylacetat hver gang. De kombinerte organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, konsentreres (15 g), kromatograferes deretter på silika (elueringsmiddel: diklormetan/metanol/ammoniumhydroksid (95/5/ 0,5) for å gi 4,7 g av det ønskede produkt (teori: 13,8 g) i form av en pasta.

Preparat 2: 5,6-dihydro-8,9-dimetoksyrrorolo[2,1-a]-isokinol-2-yleddiksyre

Trinn 1: 5,6-dihydro-8,9-dimetoksyrrrolo[2,1-a]-alisokinol-2-yleddiksyre-metylester

10,3 g (50,0 mmol) 1-metyl-6,7-dimetoksy-3,4-dihydroisokinolin, 8,3 g (55,0 mmol) metyl-4-kloracetoacetat og  
5 12,6 g (150 mmol) natriumhydrogenkarbonat i 100 ml etanol oppvarmes ved tilbakeløp i 5 timer. Etter inndamping til tørrhet tas inndampingsresten opp i 250 ml diklormetan og vaskes to ganger med 100 ml vann hver gang. Etter tørking av den organiske fase over magnesiumsulfat og deretter  
10 konsentrering, kromatograferes resten (15,5 g) på 500 g silika (elueringsmiddel: diklormetan) for å gi 8,5 g av det forventede produkt (teori: 15,1 g).

Trinn 2: Tittelprodukt

Ved romtemperatur settes 17 ml (34 mmol) 2N natrium-  
15 hydroksidløsning dråpevis til 8,4 g (27,9 mmol) av den forbindelse som ble tilveiebrakt i det foregående trinn og som var suspendert i 55 ml metanol, og det hele ble omrørt over natten. Etter inndamping til tørrhet ble inndampingsresten tatt opp i 50 ml vann og vasket med 50 ml eter. Den  
20 vandige fase surgjøres med 50 ml N saltsyre og ekstraheres to ganger med 250 ml diklormetan hver gang. De kombinerte organiske faser tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres deretter for å gi 7,5 g av det ønskede produkt (teori: 8,0 g). Smp. (K) = 179°C.

25 Preparat 3: 5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]isokinol-2-yleddiksyre  
Tilveiebrakt på samme måte som preparat 2, men ved anvendelse av 1-metyl-3,4-dihydroisokinolin i trinn 1.  
Smp. (K) = 75 til 85°C.

Preparat 4: 8-klor-5,6-dihydro-9-metoksyrrrolo[2,1-a]-  
30 isokinol-2-yleddiksyre  
Tilveiebrakt på samme måte som preparat 2, men ved anvendelse av 1-metyl-6-klor-7-metoksyisokinolin i trinn 1.  
Smp. (K) = 128°C.

Preparat 5: 5,6-dihydro-8,9-dimetoksyrrolo[2,1-a]-  
isokinol-2-ylkarboksylsyre

Trinn 1: 5,6-dihydro-8,9-dimetoksyrrolo[2,1-a]isokinol-2-  
ylkarboksylsyreetyler

- 5 Tilveiebrakt på samme måte som produktet fra trinn 1 for  
preparat 2, men ved anvendelse av etylbrompyruvat i stedet  
for metyl-4-kloracetoacetat. Rensing av reaksjonsblandingen  
ved kromatografering på silika ved anvendelse av blandingen  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 98/2 som elueringsmiddel, gir det  
10 forventede produkt i et utbytte på 77%.

Trinn 2: Tittelprodukt

Tilveiebrakt på samme måte som produktet fra trinn 2 for  
preparat 2, men ved anvendelse av etanol som løsningsmiddel  
i stedet for metanol.

- 15 Smp. (MK) = 238 til 242°C.

Preparat 6: 1-(6-fluorchroman-8-yl)-4-aminopiperidin

Trinn 1: 6-fluorchroman-8-karboksaldehyd

- 13,74 g (90,28 mmol) 6-fluorchroman løses opp i 250 ml  
metylenklorid. Det hele avkjøles til 0°C, og 20,15 ml (0,18  
20 mol) TiCl<sub>4</sub> settes dråpevis til. Løsningen blir brun og om-  
røres i 10 minutter ved romtemperatur. 8,78 ml (99,3 mmol)  
 $\alpha, \alpha$ -diklormetyler føres deretter inn. Det hele omrøres  
over natten ved romtemperatur, tømmes inn i iskaldt vann og  
dekanteres. Den organiske fase tørkes og inndampes for å gi  
25 17,7 g av en inndampingsrest som renses ved kromatografe-  
ring på silika (elueringsmiddel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/sykloheksan: 50/50).  
6,3 g av det forventede produkt oppnås. Utbytte: 38,7%.

Trinn 2: 6-fluorchroman-8-karboksylsyre

- Det aldehyd som ble tilveiebrakt i ovenstående trinn, opp-  
30 løses i 52 ml aceton. Løsningen avkjøles til 0°C. 17,43 ml  
Jones-reagens settes langsomt til mens temperaturen holdes  
under 10°C. Det hele omrøres i 4 timer ved romtemperatur,  
acetonen dampes av og inndampingsresten tas opp i 60 ml

vann og ekstraheres med eter. De eteriske faser ekstraheres med 1N natriumhydroksidløsning. De basiske faser gjøres sure ved hjelp av konsentrert saltsyre og ekstraheres med eter. 5,31 g av det forventede produkt tilveiebringes.  
5 Utbytte: 77,5%.

Trinn 3: Benzyl-N-(6-fluorchroman-8-yl)karbamat  
En løsning som er sammensatt av 137 ml toluen, 5,3 g (27,07 mmol) av den syre som ble tilveiebrakt i det ovenstående trinn, 4,72 ml trietylamin og 7,29 ml (33,83 mmol)  
10 difenylfosforylazid varmes ved 90°C i 2 timer. Mens denne temperatur opprettholdes, settes så 3,52 ml benzylalkohol til, og det hele henstår ved samme temperatur i 20 timer, vaskes med vann, 0,5N saltsyre, igjen med vann og deretter med natriumhydrogenkarbonatløsning og til slutt med vann.  
15 Det hele tørkes og inndampes for å gi 8,2 g av det forventede produkt.

Trinn 4: 8-amino-6-fluorchroman  
8,1 g av den forbindelse som ble tilveiebrakt i trinn 3, oppløses i 80 ml etanol. Løsningen hydrogeneres ved normalt  
20 trykk og romtemperatur i nærvær av 0,39 g palladium-på-karbon. Filtrering og inndamping gir 4,6 g av en væske som svarer til det forventede produkt.

Trinn 5: Tittelprodukt  
2 g av den forbindelse som ble tilveiebrakt i ovenstående  
25 trinn behandles som beskrevet for preparat 1, trinn 4. 1,1 g av det ønskede produkt tilveiebringes.

#### EKSEMPEL 1:

N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]-N-[2-(indan-1-yl)etyl]amin og dets hemifumarat

30 Trinn 1: Syre/aminkopling  
Ved romtemperatur settes 0,73 g (4,5 mmol) karbonyl-diimidazol i én omgang til 0,75 g (4,3 mmol) indan-1-yl-eddiksyre i 15 ml diklormetan, og blandingen omrøres ved

romtemperatur i 4 timer. 1,0 g (4,3 mmol) 1-(2,3-dihydro-[1,4]benzodioxin-5-yl)-4-aminopiperidin (beskrevet for preparat 1) oppløst i 5 ml diklormetan settes deretter hurtig til, og omrøring fortsettes over natten ved romtemperatur. 100 ml diklormetan settes deretter til, og det hele vaskes med 100 ml N natriumhydroksidløsning og 100 ml vann. Tørking over magnesiumsulfat og konsentrering gir 1,55 g av det ønskede produkt (teori: 1,7 g).

#### Trinn 2: Reduksjon av amidet

10 Ved romtemperatur settes dråpevis 1,12 ml (11,8 mmol) bordimetylsulfid i 5 ml tetrahydrofuran til 1,55 g (3,9 mmol) av den forbindelse som ble tilveiebrakt i det ovenstående trinn i 15 ml tetrahydrofuran, og det hele oppvarmes ved tilbakeløp over natten og får deretter avkjøles.

15 Ved romtemperatur settes 7 ml metanol til, og det hele oppvarmes igjen ved tilbakeløp i 1 time. Etter inndamping til tørrhet tas inndampingsresten opp i 2N natriumhydroksidløsning og ekstraheres deretter med diklormetan. Etter tørking av de kombinerte organiske faser over magnesiumsulfat og deretter konsentrering, kromatograferes resten (1,5 g) på 170 g silika (elueringsmiddel: diklormetan/metanol 98/2 til 90/10) for å gi 0,93 g av det forventede produkt i form av den frie base.

Hemifumaratet tilveiebringes i etanol ved tilsats av én ekvivalent 2% fumarsyre i etanol. Filtrering og tørking, fulgt av rekrystallisering fra etanol, gir 0,41 g av det forventede produkt.

Smp. (K): 189-192°C.

#### EKSEMPEL 2:

30 N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]-N-(indan-1-yl)metyl]amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av indan-1-ylkarboksylsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Tittelproduktets fumarat tilveiebringes som beskrevet ovenfor.

Smp. (MK) = 217 til 220°C.

EKSEMPEL 3:

- 5 N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]-N-[3-(indan-1-yl)propyl]amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av 3-(indan-1-yl)propionsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

- 10 Tittelproduktets fumarat tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 199 til 202°C.

EKSEMPEL 4:

- 15 N-(benzosyklobuten-1-ylmetyl)-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av benzosyklobuten-1-yl-karboksylsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

- 20 Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 224 til 226°C.

EKSEMPEL 5:

N-[3-(benzosyklobuten-1-yl)propyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

- 25 Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av 3-(benzosyklobuten-1-yl)propionsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 178 til 180°C.

EKSEMPEL 6:

5 N-[2-(benzocyklobuten-1-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av benzocyklobuten-1-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

10 Fumaratet prepareres som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 186 til 188°C.

EKSEMPEL 7:

15 N-[4-(benzocyklobuten-1-yl)butyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]-benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av 4-(benzocyklobuten-1-yl)smørsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

20 Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 201 til 205°C.

EKSEMPEL 8:

25 N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]-N-(4,5-dimetoksy-benzocyklobuten-1-ylmetyl)amin og dets fumarat

Fremstilt på samme måte som produktet fra eksempel 1, men ved anvendelse av 4,5-dimetoksybenzocyklobuten-1-ylkarboksylsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.



Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 218 til 222°C.

EKSEMPEL 9:

5 N-[2-(adamant-1-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

Fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av adamant-1-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

10 Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 251 til 254°C.

EKSEMPEL 10:

15 N-[adamant-1-ylmetyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

Fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av adamant-1-ylkarboksylsyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

20 Fumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 239 til 243°C.

EKSEMPEL 11:

25 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2{2-([1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-ylamino]etyl)}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-pyrrolo[2,1-a]isokinol-2-yleddiksyre (preparat 4) i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Hemifumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 208 til 213°C.

EKSEMPEL 12:

5 5,6-dihydro-2-(2-([1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)-piperid-4-ylamino]etyl))pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 5,6-dihydropyrrolo[2,1-a]-isokinol-2-yleddiksyre (preparat 10 3) i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Hemifumaratet tilveiebringes som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 221 til 225°C.

EKSEMPEL 13:

15 5,6-dihydro-9-metoksy-2-(2-([1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-ylamino]etyl))pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 8-klor-5,6-dihydro-9-metoksy-pyrrolo[2,1-a]-isokinol-2-yleddiksyre (preparat 4) i stedet for indan-1-yleddiksyre i 20 trinn 1.

Hemifumaratet tilveiebringes i samsvar med metoden i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 252 til 255°C.

25 EKSEMPEL 14:

1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)-4-(N-benzyl-2-(indan-1-yl)etyl-amino)piperidin og dets fumarat

Ved romtemperatur blandes 1,0 g (2,6 mmol) av den frie base av det produkt som tilveiebringes i eksempel 1, trinn 2, 30 0,31 ml (2,6 mmol) benzylbromid, 1,46 g (10,6 mmol) ka-

liumkarbonat og 30 ml aceton sammen. Blandingen varmes ved tilbakeløp i 24 timer, og inndampes deretter til tørrhet, og inndampingsresten tas opp i 100 ml etylacetat og vaskes to ganger med 50 ml vann hver gang. Tørking over magnesiumsulfat og konsentrering gir 1,23 g av det forventede produkt i form av den frie base.

Det tilsvarende fumarat tilveiebringes i etanol ved tilsats av én ekvivalent av en 2% løsning av fumarsyre i etanol. Filtrering og tørking gir 0,99 g av det forventede produkt.

10 EKSEMPEL 15:

5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-([1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-ylamino]metyl)pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Tittelproduktet i form av basen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 5,6-dihydro-8,9-dimetylpyrrolo[2,1-a]-isokinol-2-karboksytsyre (beskrevet i preparat 5) i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Det tilsvarende hemifumarat ble tilveiebrakt som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

20 Smp. (MK) = 244 til 246°C.

EKSEMPEL 16:

N-[2-(adamant-2-yl)etyl]N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat

25 Tittelproduktet i form av basen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av adamant-2-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Det tilsvarende fumarat ble tilveiebrakt som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 226 til 230°C.

EKSEMPEL 17:

N-[2-(adamant-2-yl)etyl]N-[1-(chroman-8-yl)piperid-4-yl]-amin og dets fumarat

Tittelproduktet i form av basen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 1-(chroman-8-yl)aminopiperidin i stedet for 1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)-4-aminopiperidin og adamant-2-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Det tilsvarende fumarat ble tilveiebrakt som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 252 til 256°C.

EKSEMPEL 18:

5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2{2-[1-(chroman-8-yl)piperid-4-ylamino]-etyl}-pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Tittelproduktet i form av basen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 1-(chroman-8-yl)-4-aminopiperidin i stedet for forbindelsen fra preparat 1 og 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-pyrrolo[2,1-a]isokinol-2-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Det tilsvarende hemifumarat ble tilveiebrakt som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

Smp. (MK) = 231 til 235°C.

EKSEMPEL 19:

5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2{2-[1-(6-fluorchroman-8-yl)piperid-4-ylamino]etyl}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat

Tittelproduktet i form av basen ble fremstilt som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse av 1-(6-fluorchroman-8-yl)-4-aminopiperidin (beskrevet i preparat 6) i stedet for forbindelsen fra preparat 1 og 5,6-dihydro-8,9-

dimetoksyppyrrolo[2,1-a]isokinol-2-yleddiksyre i stedet for indan-1-yleddiksyre i trinn 1.

Det tilsvarende fumarat ble oppnådd som beskrevet i trinn 2 fra eksempel 1.

5 Smp. (MK) = 215 til 218°C

#### EKSEMPEL 20: FARMAKOLOGISK STUDIE

##### ◆ Bindingsstudier

##### • 5-HT<sub>1B</sub>-binding

##### a) Preparat av membranene

10 Etter dissekering av marsvin-hjerner, blir de ekstraherte striata nedfrosset og deretter homogenisert i 20 volumer (vekt/volum) 50 mM tris-HCl (pH 7,7 ved romtemperatur) som inneholder 4 mM CaCl<sub>2</sub> og 0,1% askorbinsyre, og sentrifugert ved 48 000 g i 25 minutter ved 4°C. Supernatanten skilles  
15 fra, og presipitatet resuspenderes i det samme volum buffer før det inkuberes ved 37°C i 15 minutter for å ekstrahere det endogene serotonin. Til slutt sentrifugeres suspensjonen ved 48 000 g i 25 minutter ved 4°C, og pre-  
sipitatet resuspenderes i 80 volumer buffer som inneholder  
20 10 µM pargylin.

##### b) Bindingsstudie

Bindingsstudiene ([<sup>3</sup>H]-GR 125743) utføres i triplikat i den følgende buffer: 50 mM tris-HCl (pH 7,7 ved romtemperatur), som inneholder 4 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% askorbinsyre og 10 µM  
25 pargylin. Det endelige volum på 500 µl dannes av 100 µl radioaktiv ligand, 100 µl buffer eller forbindelse som skal testes og 300 µl membraner. Serotonin (10 µM) benyttes for å definere den ikke-spesifikke binding. I de konkurrerende eksperimenter er konsentrasjonen av [<sup>3</sup>H]-GR 125743 1  
30 nM. Inkuberingene startes ved tilsatsen av membranpreparatet og fortsettes i 60 minutter ved romtemperatur. Reaksjonen stoppes ved hurtig filtrering gjennom Whatman GF/B-filtre som er forbehandlet med 0,1% polyetylenimin, fulgt av tre skyllinger med kald buffer. Den spesifikke binding re-

presenterer omtrent 90% av totalbindingen ved konsentrasjoner av radioaktiv ligand som nærmer seg  $K_d$ -verdien.

• Analyse av data

Dataene analyseres ved ikke-lineær regresjon ved anvendelse av programmet PRISM (Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA) for å bestemme  $K_d$ -verdiene (dissosiasjonskonstant for den radioaktive ligand),  $B_{\text{maks}}$ -verdiene (maksimalt antall punkter) for metningseksperimenter og  $IC_{50}$ -verdier (konsentrasjon for 50% inhibering) og Hill-tallet for konkurranseeksperimenter. Inhiberingskonstanten ( $K_i$ ) beregnes ifølge Cheng-Prussoff-ligningen:  $K_i = IC_{50}/(1+L/K_d)$ , hvori  $L$  representerer konsentrasjonen av den radioaktive ligand. Resultatene er uttrykt som  $pK_i = -\log K_i$ .

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse viser en meget god affinitet for 5-HT<sub>1B</sub>-reseptoren.  $pK_i$  for forbindelsene ifølge eksemplene 1-19 er funnet å være som følger:

Eksempel	pKi 5-HT <sub>1B</sub>
1	7,86
2	7,32
3	7,18
4	7,54
5	7,41
6	7,44
7	7,45
8	6,50
9	8,00
10	7,75
11	7,58
12	7,00
13	6,63
14	5,47
15	7,00
16	7,78
17	8,14
18	7,71
19	7,74

Som det fremgår er pKi for forbindelsene ifølge eksempel 9 og 17 henholdsvis 8,00 og 8,14.

• 5-HT<sub>1A</sub>-binding

- 5 5-HT<sub>1A</sub>-reseptor-bindingsstudiene ble utført i samsvar med metoder som er kjent og beskrevet i litteraturen (cf. S.J. Peroutka, J. Neurochem., 1986, 47, 529-40, M.J. Millan, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, 337-52). Resultatene er også uttrykt som pKi.
- 10 Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse har en meget lav affinitet for 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoren. Som eksempel er pKi for forbindelsen fra eksempel 4 lik 5,5.

Dette viser den utmerkede selektivitet for produktene ifølge oppfinnelsen.

♦ Hypotermi-test i marsvin

Marsvin holdes i flokker på tre, med fri tilgang til fôr og vann, i én uke før inngang til studiet. Én uke før hvert eksperiment plasseres marsvinene i individuelle bur med fri tilgang til vann. De føres tilbake i sine respektive flokker ved avslutningen av hvert eksperiment. Temperaturmålingene utføres ved anvendelse av et digitalt termometer og en rektal probe. Hvert marsvin veies, dets basis kroppstemperatur måles, og deretter blir den forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelse som skal evalueres, injisert i.p. eller p.o.

I tilfellet med en agonist tas hvert marsvins kroppstemperatur hvert 30. minutt i 2 timer.

I tilfellet med en antagonist blir hvert marsvin 15 minutter etter injeksjonen injisert på nytt i.p. med prototypen agonist 5-HT1B: GR46611 (5 mg/kg/ml). Temperaturen tas deretter hvert 30. minutt i 2 timer.

Det kriterium som benyttes for evaluering, er forskjellen i temperatur ved et gitt tidspunkt i forhold til basis-temperaturen. For hver dose av produktet og for hvert tidspunkt (t30, t60, t90, t120) beregnes middelveidien og standardavviket for middelveidien.

Som eksempel og for å illustrere virkningene av produktene ifølge oppfinnelsen ved t90 og t120 og ved i.p.-ruten, er resultatene for forbindelsen fra eksempel 11, som fungerer som en antagonist, gitt i den følgende tabell.



INJEKSJON 1 (a)	INJEKSJON 2 (b)	$\Delta T^{\circ}\text{C}$ (90 min.) (b)	$\Delta T^{\circ}\text{C}$ (120 min.) (b)
Vehikkel	Vehikkel	$0 \pm 0,1$	$0 \pm 0,1$
Vehikkel	GR46611 (5 mg/kg)	$-1,05 \pm 0,13$	$-1,40 \pm 0,36$
Produkt fra eks. 11 0,04 mg/kg	GR46611 (5 mg/kg)	$-1,10 \pm 0,36$	$-1,43 \pm 0,24$
Produkt fra eks. 11 0,16 mg/kg	GR46611 (5 mg/kg)	$-0,57 \pm 0,17$	$-0,67 \pm 0,28$
Produkt fra eks. 11 0,63 mg/kg	GR46611 (5 mg/kg)	$-0,37^* \pm 0,14$	$0,50^* \pm 0,18$

(a): i.p.-rute

(b): verdiene er middelveiene  $\pm$  m.s.a.  $N \geq 6$  pr. verdi

\* :  $P < 0,05$  versus vehikkel/GR46611 ifølge Dunnetttesten

◆ Mikrodialyse-forsøk i rotter

5 Rottene bedøves med pentobarbital (60 mg/kg i.p.). De plasseres i et Kopf-stereotaksisk apparat, og kanyleføreren implanteres i fremre kortex cingulum i samsvar med de koordinater som er beskrevet som følger i Paxinos and Watson atlas (1982): AP: + 2,2, L:  $\pm$  0,6, DV: -0,2. Rottene plas-

10 seres i separate bur og benyttes ikke til dialyse før 5 dager senere. På dagen for dialyse føres proben langsomt inn og holdes i sin posisjon. Proben overføres ved en strømningshastighet på 1 ml/min med en løsning av 147,2 mM NaCl, 4 mM KCl og 2,3 mM CaCl<sub>2</sub>, som er justert til pH 7,3 med en

15 fosfatbuffer (0,1 M). To timer etter implantering oppsamles prøver hvert 20. minutt i 4 timer. Tre basisprøver oppsamles før administrasjon av de produkter som skal testes. Rottene etterlates i hver enkeltts individuelle bur gjennom hele eksperimentet. Ved avslutningen av eksperimentet blir rottene halshugget, og den fjernede hjerne fryses

20 ned i isopentan. Snitt på 100  $\mu\text{m}$ s tykkelse kuttet og farges med kresylfiolett, hvilket muliggjør verifisering av probe-nes lokalisering.

Samtidig kvantifisering av dopamin, norepinefrin og serotonin utføres som følger: 20 µl dialyseprøver fortynnes med 20 µl mobil fase (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 75 mM, EDTA: 20 µM, natriumdodekansulfonat: 1 mM, metanol: 17,5%, trietylamin: 0,01%, pH: 5,70), og 33 µl analyseres ved HPLC med en inversfasekolonne (Hypersil ODS 5 µm, C18, 150 x 4,6 mm, Thermo Separation Products, Les Ulis, Frankrike) termostatisk styrt til 45°C og kvantifisert ved hjelp av en koulometrisk detektor. Spenningen på den første av detektorens elektroder fikseres ved -90 mV (reduksjon) og den andre ved +280 mV (oksidasjon). Den mobile fase injiseres med en Beckman 116 pumpe ved en strømningshastighet på 2 ml/min.

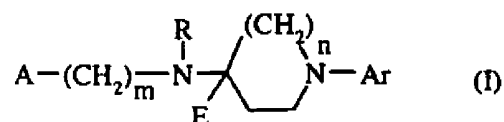
Sensitivitetsgrensene for dopamin, norepinefrin og serotonin er 0,55 fmol pr. prøve. Alle produktene ifølge oppfinnelsen injiseres ved den subkutane rute i et volum på 1,0 ml/kg. Produktene oppløses i destillert vann, til hvilket noen få dråper melkesyre tilsettes om nødvendig. Mengdene neurotransmittere uttrykkes som en funksjon av middelverdien av de tre basisverdier. En variansanalyse, med tidsfaktoren som gjentatt måling, fulgt av en Newman-Keuls test ( $P < 0,05$ ) benyttes for den statistiske evaluering av produktenes effekt.

I tilfellet med agonistene ble det observert en reduksjon i den ekstracellulære konsentrasjon av serotonin.

I tilfellet med antagonistene ble det observert reversjon av reduksjonen i den ekstracellulære konsentrasjon av serotonin som ble produsert av agonisten GR46611, som ble injisert 20 minutter etter forbindelsene ifølge oppfinnelsen som skulle testes.

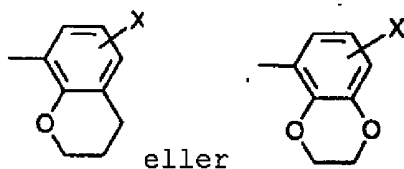
**P a t e n t k r a v**

1. N-arylpiperidinforbindelser med formel I:

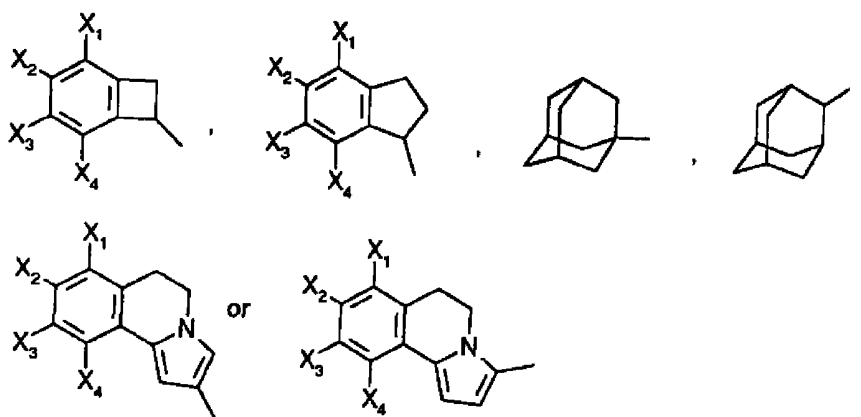


hvor:

- m representerer et heltall fra 1 til 5 inklusive;
- 5 - n representerer 2;
- R representerer et hydrogenatom, eller et fenylalkylradikal hvori alkylenheden inneholder fra 1 til 5 karbonatomer i rett eller forgrenet kjede;
- E representerer et hydrogenatom;
- 10 - Ar representerer:



idet X er et hydrogen- eller halogenatom  
og A representerer:



hvor:

- X1, X2, X3 og X4, som kan være identiske eller forskjellige,

\* hver for seg representerer et hydrogen- eller  
5 halogenatom eller (C1- til C5) alkoksyradikal som  
hver for seg er rettkjedet eller forgrenet,

- hvor de foreligger i form av en racemisk blanding eller i form av optiske isomerer,

og fysiologisk tolererbare, syreaddisjonssalter derav.

10 2. Forbindelse i samsvar med krav 1 valgt fra gruppen  
bestående av

N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]-  
-N-[2-(indan-1-yl)etyl]amine og dets hemifumarat,

15 N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]-N-  
(indan-1-ylmetyl)amin og dets fumarat,

N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]-N-[3-  
(indan-1-yl)propyl]amin og dets fumarat,

N-(benzosyklobuten-1-ylmetyl)-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

20 N-[3-(benzosyklobuten-1-yl)propyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]-  
benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]-amin og dets fumarat,

N-[2-(benzosyklobuten-1-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

25 N-[4-(benzosyklobuten-1-yl)butyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]-  
benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]-N-(4,5-dimetoksybenzosyklobuten-1-ylmetyl)amin og dets fumarat,

5 N-[2-(adamant-1-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

N-[adamant-1-ylmetyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

10 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-{2-{{1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-ylamino}etyl}}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat,

5,6-dihydro-2-{2-{{1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-ylamino}etyl}}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat,

15 5,6-dihydro-9-metoksy-2-{2-{{1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-ylamino}etyl}}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat,

1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)-4-{N-benzyI-2-(indan-1-yl)etylamino}piperidin og dets fumarat,

20 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-{{1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-ylamino}metyl}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat,

N-[2-(adamant-2-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioksin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

25 N-[2-(adamant-2-yl)etyl]-N-[1-(chroman-8-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat,

5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-{2-[1-(chroman-8-yl)piperid-4-ylamino]etyl}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat,

og

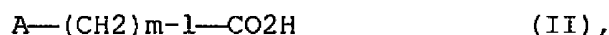
5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-{2-[1-(6-fluorchroman-8-yl)piperid-4-ylamino]etyl}pyrrolo-[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat.

3. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, hvilken forbindelse er N-(benzosyklobuten-1-ylmetyl)-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat.

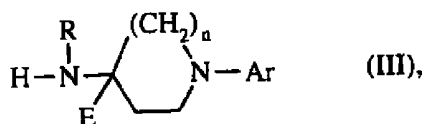
4. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, hvilken forbindelse er N-[2-(adamant-1-yl)etyl]-N-[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-yl]amin og dets fumarat.

5. Forbindelse ifølge krav 1 og 2, hvilken forbindelse er 5,6-dihydro-8,9-dimetoksy-2-{2-[[1-(2,3-dihydro[1,4]benzodioxin-5-yl)piperid-4-ylamino]etyl]}pyrrolo[2,1-a]isokinolin og dets hemifumarat.

6. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved - en forbindelse med formel II:



hvor A og m er som definert i krav 1, kondenseres med et amin med formel III:



hvor R, E, n og Ar er som definert i krav 1,

ved hjelp av karbonyldiimidazol i diklormetan, for å erholde en forbindelse med formel IV:

