



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141702

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/14



(21) Ansøgning nr. 1712/74 (22) Indleveret den 28. mar. 1974

(23) Løbedag 28. mar. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 27. maj 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
30. mar. 1973, 346408, US

(71) COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH INDIA, Raffi Marg, New Delhi, IN.

(72) Opfinder: Anil Kumar Saxena, Thana Sabik, Nainital, IN: Padam Chand Jain, 80, Nazarbagh, Lucknow, IN: Gurbakhsh Singh, 5, Nanpara House, Kaiserbagh, Lucknow, IN: Prithvi Raj Dua, Raniniwas, Motinagar Crossing, Lucknow, IN: Rikhab Chand Srimal, 322-13, Surangitola, Chowk, Lucknow, IN: Bhola Nath Dhanwan, 3 Ram, Krishnamarg, Lucknow, IN: Nitya Anand, B-6 River Bank Colony, Lucknow, IN.

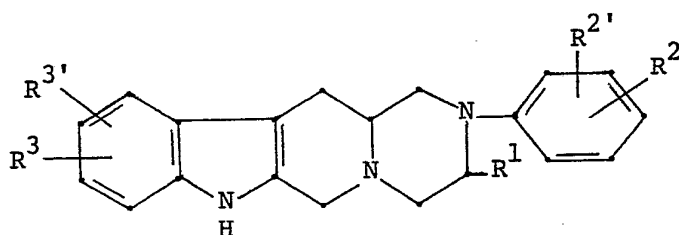
(74) Fuldmægtig under sagens behandling:

Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-pyrazino-(2',1'-6,1)-pyrido-(3,4-b)-indoler eller salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, farmakologisk virksomme 2-substituerede 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-pyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R, R' og X har de sammesteds angivne betydninger, eller salte deraf.

Fra USA-patentskrifterne nr. 3.644.384 og 3.717.638 kendes beslægtede oktahydro-2-fenylpyrazinopyridoindoler med formlen



hvor R^1 er hydrogen eller alkyl og R^2 , $R^{2'}$, R^3 og $R^{3'}$ hver for sig hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, alkylmerkapto, amino, dialkylamino, trifluormetyl eller hydroxy, eller R^2 og $R^{2'}$ tilsammen eller R^3 og $R^{3'}$ tilsammen metylen- eller ætylen-dioxy. Disse kendte forbindelser har psykomotorstimulerende virkning. Ved en undersøgelse offentliggjort i J. Medicinal Chemistry 12, 146 (1970) over 2-fenyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b] viste det sig at den i modsætning til oxypertin (5,6-dimetoxy-2-metyl-3-[2-(4-fenyl-1-piperaziny)-ætyl]-1H-indol, en kendt antidepressant) ikke kunne potentierte enhexymal, og at forbindelsen i en dosis på 1 mg/kg hos mus fremkaldte en stigning i den spontane aktivitet på 91%, mens oxypertin bevirkede udtalt nedgang heri.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser med formel I er i modsætning til de ovennævnte kendte forbindelser ikke psykomotorstimulerende, men har kraftige tranquiliserende og hypotensive egenskaber, altså en udpræget depressiv aktivitet.

Ved dyreforsøg over 2-γ-(p-fluorbenzoylpropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol er følgende resultater fundet:

Akut toxicitet

- a) Mus LD_{50} 180 mg/kg intraperitonealt (i.p.)
 >1 g/kg per oralt (p.o.)
- b) Rotte LD_{50} 700 mg/kg p.o.

Almene effekter

Sedation, nedsat spontan motorisk aktivitet, øjenlukning ved doser til mus på 2,5-35 mg/kg i.p.. Der er imidlertid ikke nogen hypotermi ved disse dosisstørrelser.

Effekter på centralnervesystemet

Forsøgene udførtes med grupper på hver fem dyr, med mindre andet er angivet. Alle tester foretoges en time efter indgift af lægemidlet.

- a) Amfetamin-hyperaktivitetstest (mus)
ED₅₀ 0,5 mg/kg i.p.
- b) Amfetamin-toxicitetstest hos mus
ED₅₀ 2,9 mg/kg i.p.
- c) Virkning på den betingede undgåelsesreaktion hos rotter
ED₅₀ 0,16 mg/kg i.p.
0,25 mg/kg p.o.
- d) Rotard-test (mus)
ED₅₀ 5,9 mg/kg i.p.
- e) Virkning på pentobarbiton-fremkaldt sovetid (mus)
100% forlængelse af sovetiden ved 0,5 mg/kg i.p.
- f) Virkning hos abe:
 - i) Intraperitonealt: Doser på 0,6, 0,9, 1,25 og 2,5 mg/kg i.p. blev givet til grupper på hver 4 aggressive abe. Forbindelsen gav progressiv depression af centralnervesystemet med stigende doser, hvilket manifesterede sig ved ro, nedsættelse af aggressiviteten, ved at dyret sad i et hjørne af buret og ved ptosis. Effekterne begyndte efter to til fire timer og varede ca. 48 timer.

ii) Orale doser på 0,25, 0,5 og 1,5 mg/kg blev givet til grupper på hver fire aber; desuden blev der givet doser på 1, 2,5 og 5 mg/kg til grupper på hver to aber. Ved doser på 0,25-2,5 mg/kg blev der konstateret rolighed, sedation, ptosis og nedsat aggressivitet. Der var ingen katalepsi og dyrene spiste godt. Ved en dosis på 5 mg/kg indtrådte der desforuden katalepsi og nedsat fødeindtagelse. Effekterne kom ca. to timer efter indgiften af lægemidlet og varede ca. 48 timer.

g) Virkninger hos kat:

Der blev givet doser på 1, 2 og 5 mg/kg i.p. til grupper på hver to katte; alle udviste tegn på depression af centralnervesystemet, fx sedation, ptosis og nedsættelse af aggression. Effekterne viste sig efter en til to timer og varede 24 timer.

h) Antiemetisk aktivitet

Den blev studeret hos hunde i grupper på hver fire. Emesis induceredes ved intravenøs injektion af apomorfin i en mængde på 50 µg/kg. Den her til afprøvning værende forbindelse gav 100% beskyttelse op til en dosis på 125 µg/kg i.p.

i) EEG.

En dosis på 2 mg/kg intravenøst (i.v.) hos kat bevirkede ophævelse af retikulær vækkelse.

j) Antikonvulsionsaktivitet.

Forbindelsen gav ikke beskyttelse mod anfald induceret af supramaksimalt elektrochok (48 mA x 0,2 sek), metrazol i en mængde på 80 mg/kg subkutan eller stryknin i en mængde på 1,5 mg/kg i.p. hos mus.

k) Antireserpin-aktivitet (mus)

Forbindelsen udviste ikke nogen MAO-inhibitoraktivitet ved en dosis på 30 mg/kg i.p.

Kardiovaskulære virkninger (kat)

Katte blev anæsteserede med pentobarbitone (30 mg/kg i.p.). Den til afprøvning værende forbindelse gav ikke nogen signifikant effekt på blodtrykket eller respirationen ved doser fra 1 til 10 mg/kg i.v. Pressor-reaktionen på noradrenalin og karotid-okklusion blev heller ikke modificeret.

Isoleret marsvine-ileum

Der var ingen virkning op til en koncentration på 5×10^{-3} mg/ml. Højere koncentrationer antagoniserede histamininducerede kontraktioner.

Den tranquiliserende virkning af 2γ-p-fluorbenzoylforbindelsen ved intraperitoneal indgift er i sammenligning med klorpromazin anført i tabel I, hvor forbindelsen er betegnet Comp. 18.

Tabel I

Prøve	Dyr	Comp.18	Klorpromazin
LD ₅₀ , mg/kg	mus	180	300
Reduktion af amfetamin-hyperaktivitet, ED ₅₀ , mg/kg	mus	0,5	2,64
Reduktion af amfetamin-toxicitet i aggregerede mus, ED ₅₀ , mg/kg	mus	3,5	7,5
CAR, ED ₅₀ , mg/kg	rotte	0,15	2,15

Resultater af forsøg med en række andre forbindelser med formel I, hvor R' er hydrogen, fremgår af tabel II, der til identifikation angiver værdien af gruppen -XR.

Tabel II

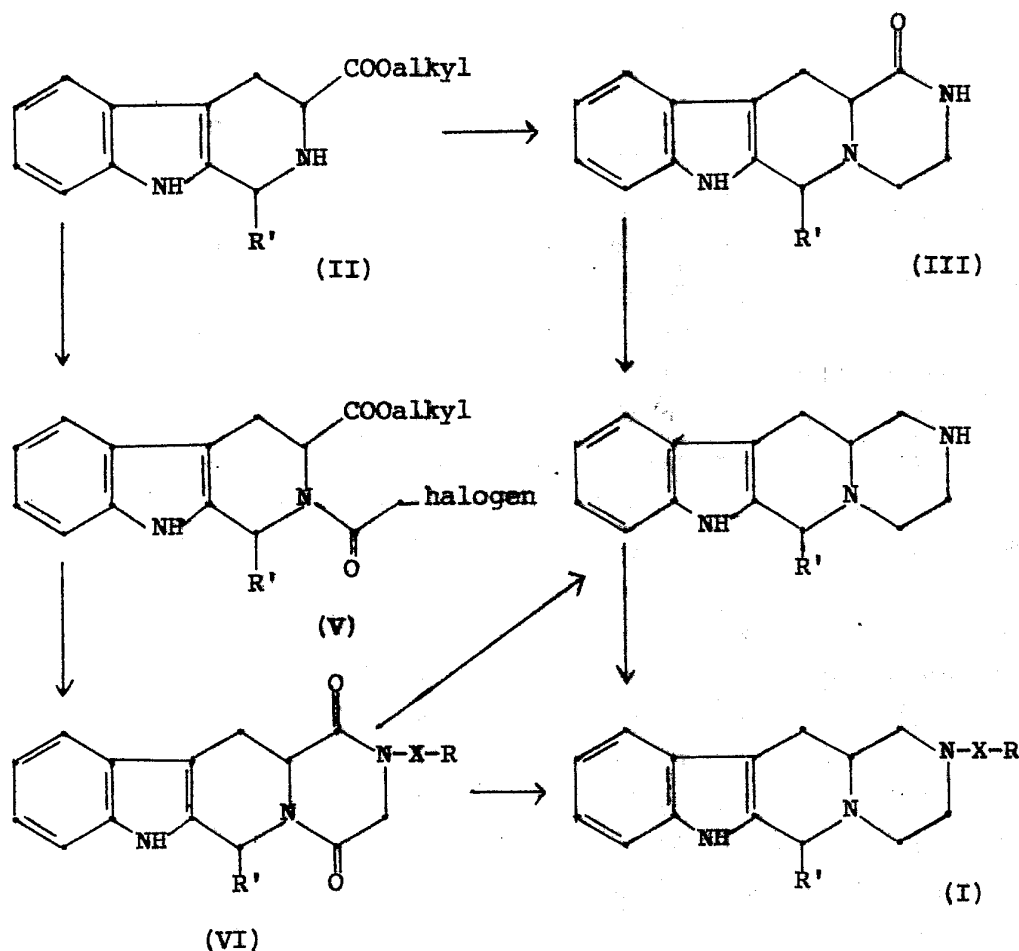
Nr.	XR	Smp., °C	Akut LD ₅₀ (mgs) mg/kg i.p.	Almen virkning ^b	Amfetamin- hyperakti- vitet	Forceret motorisk aktivitet ^e	CAR ^f	g,h Bemerk- ninger
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	COCH ₂ C ₆ H ₅	199-200	600	depressiv	51	60	-	
2	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	207-8 ^j	600	depressiv	97	40	-	
3	CH ₂ CH ₂ -4-C ₅ H ₅ N	205	300	depressiv	134	20	-	
4	CH ₂ CH(OH)C ₆ H ₅	223 ^l	>500	depressiv	89	-	-	
5	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OC ₆ H ₅	180-82 ^l	600	depressiv	134	20	-	
6	(CH ₂) ₂ CO-p-F-C ₆ H ₄	215-16 ^m	>800	depressiv	62	-	50	
7	(CH ₂) ₄ CO-p-F-C ₆ H ₄	150-51 ^l	>800	0	63	-	-	
8	(CH ₂) ₄ COC ₆ H ₅	144-46 ^l	>800	0	33	-	100	
9	(CH ₂) ₃ COC ₄ H ₅	165-66 ^l	600	depressiv	146(15) ^c	20	-	
10	(CH ₂) ₃ CO-p-OMe-C ₆ H ₄	161-63 ^{kn}	600	depressiv	99	20	-	
11	(CH ₂) ₃ CH(OH)-p-F-C ₆ H ₄	136-40 ^l	>800	depressiv	106(2,5) ^c	60(20) ^c	ED ₅₀ 0,30	Amfetamin- toxicitet RD ₅₀ , 3,5
12	(CH ₂) ₃ CH(OAc)-p-F-C ₆ H ₄	114 ^l	>800	depressiv	111,4	60	100	
13	(CH ₂) ₂ COCH ₃	141	>800	depressiv	79(80) ^c	60(80) ^c	100(40) ^c	Amfetamin- toxicitet- 30(40)

Tabel II (Fortset)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	$(\text{CH}_2)_2\text{COC}_2\text{H}_5$	161	200	depressiv	-	100	100	Amfetamin- toxicitet- 20
15	$(\text{CH}_2)_2\text{COC}_4\text{H}_9(\text{n})$	137	150	depressiv	-	40	100	
16	$(\text{CH}_2)_2\text{CN}$	206	800	depressiv	112	-	100	
17	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	193 ^p	300	depressiv	121 (30) ^c	20 (15) ^c	100 (30) ^c	Amfetamin- toxicitet- 40 (15)

- a - Alle de optagne forbindelser er dl-isomerer med mindre andet er angivet.
- b - Depressiv betyder nedsat spontan motorisk aktivitet, ataxi ved 0,2 LD₅₀ dosis; 0 angiver ingen effekt, - at forsøget ikke er udført.
- c - CNS-aktiviteten (dvs. virkningen på centralnervesystemet) konstateredes ved 0,2 LD₅₀ med mindre andet er angivet, hvor talene i parentes så angiver dosis i mg/kg i.p.
- d - Afprøvet på en gruppe på fem hammus.
- e - Rota-stand udfald hos en gruppe på 5 mus.
- f - Konditioneret undgåelsesreaktion hos en gruppe på 5 albino-rotter.
- g - Forbindelserne afprøvedes for virkning på blodtryk (bp. % fald (-), tal i parentes angiver varigheden i minutter) hos anæstetiserede katte ved 2,5 mg/kg i.v. med mindre andet er angivet; for inflammatorisk virkning mod carragenin-induceret ødem (% beskyttelse) ved 0,2 LD₅₀ i.p.; for antiarrhythmisk, antihistaminisk og antikolinerg virkning, kun signifikante resultater anført;
- h - % nedgang i amfetamin-toxicitet i aggregerede mus ved 0,2 LD₅₀, ellers angiver tal i parentes dosis i mg/kg i.p.
- i - Krystalliseret fra benzen-hexan.
- j - Krystalliseret fra tetrahydrofuran-vand.
- k - Kromatograferet på Al₂O₃.
- l - Krystalliseret fra EtOH.
- m - Krystalliseret fra benzen.
- n - Krystalliseret fra EtOH, Et₂O.
- o - Krystalliseret fra EtOAc.
- p - Krystalliseret fra MeOH.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i patentkrav 1's kendetegnende del anførte. Hovedforløbet af reaktionerne fremgår af nedenstående reaktionsskema:



Det ses at der er to almene metoder der fører til syntese af forbindelserne med den almene formel I. Ved begge fremgangsmåder er udgangsmaterialet et alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylat med den almene formel II, fremstillet ved kondensation af tryptofan med forskellige aldehyder i henhold til metoder der er beskrevet i litteraturen.

Ved den første almene metode kondenseres alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylatet med ætyleimin i et polært opløsningsmiddel såsom metanol, ætanol eller butanol, fortrinsvis i nærværelse af en sur katalysator såsom saltsyre, hvorved der dannes 1-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler med den almene formel III. Reduktion med litiumaluminiumhydrid af forbindelsen III i et upolært aprotisk opløsningsmiddel såsom æter,

diglyme, tetrahydrofuran eller dioxan ved temperaturer på 40-100°C fører til de ønskede 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler med den almene formel IV. Der kan indføres substituentter i 2-stillingen i forbindelsen IV på forskellige måder.

Således giver omsætning af 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-pyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler (IV) med et reagens med strukturen R-X-halogen (hvor R og X har de foran angivne betydninger og halogen enten betegner klor eller brom) 2-substituerede 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler. Denne reaktion udføres i et opløsningsmiddel såsom acetone, metylætylketon, tetrahydrofuran eller dimetylformamid under anvendelse af en base såsom triætylamin, pyridin eller natrium- eller kaliumkarbonat. Eventuelt kan der indgå natriumjodid i reaktionsblandingen for at forbedre udbyttet af forbindelsen med den almene formel I. Når der vindes amider med den almene formel I, hvor karbonylgruppen er bundet til nitrogenatomet i stilling 2, vindes der ved reduktion med litiumaluminiumhydrid i et opløsningsmiddel såsom æter, tetrahydrofuran eller diglyme ved en temperatur op til opløsningsmidlets kogepunkt 2-substituerede 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler (I), hvor R og R' har den foran angivne betydning og X er en alkylengruppe. De amider i hvilke en karbonylgruppe er bundet til nitrogenatomet i stilling 2 kan også vindes ved omsætning af 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler (IV) med overskud af et alkylalkanoat (RCOO-alkyl) ved reagensets kogepunkt.

Ved den anden grundmetode omsættes alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-9(H)-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylat, II, med et halogenacetylhalogenid, hvorved der fremkommer alkyl-2-halogenacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylater med den almene formel V, der er et udgangsmateriale for fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Denne reaktion udføres bedst ved at man tilsætter ækvimolære mængder kloracetylchlorid i et aprotisk opløsningsmiddel såsom kloroform, benzen, toluen eller æter og ved en temperatur op til opløsningsmidlets kogepunkt. De på denne måde vundne alkyl-2-kloracetyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylater med den almene formel V kondenseres

derefter i henhold til opfindelsen med primære aminer med strukturen H_2N-X-R (hvor R og X har de tidligere angivne betydninger) i et alkoholisk opløsningsmiddel såsom ætoxyatanol og ved en temperatur på $100-130^{\circ}C$, hvorved der vindes 2-substitueret 1,4-dioxo-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler. Hvis der bruges ammoniak i stedet for primære aminer vindes den ovenfor nævnte forbindelse VI, i hvilken der kan indføres substituenten i stilling 2 efter hydrogenering af de to oxogrupper, i overensstemmelse med den procedure der allerede er omtalt for at komme fra forbindelser med de almene formel III og IV til forbindelserne med den almene formel I. 2-Substituerede 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indoler med den almene formel I i fri baseform kan om ønsket omdannes til deres ugiftige, farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller kvaternære ammoniumsalte. Som eksempler på salte der kan dannes kan nævnes salte med uorganiske syrer såsom hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, sulfater og fosfater. Der kan også være tale om salte af organiske syrer, herunder monobasiske syrer såsom acetat og propionat og navnlig sådanne med hydroxysyrer og dibasiske syrer såsom citrater, tartrater, malater og maleater. Som eksempler på nyttige kvaternære ammoniumsalte kan nævnes sådanne dannet med alkylhalogenider som fx metyljodid og n-hexylbromid.

Det vil forstås at hvis der bruges racemisk tryptofan til fremstilling af udgangsforbindelsen II, vil slutproduktet med den almene formel I også være et racemat såvel som alle de mellemprodukter der frembringes under syntesens forløb. Hvis der på den anden side bruges naturligt L-tryptofan, vil alle påfølgende mellemprodukter såvel som slutproduktet bevare udgangsmaterialets stereiske konfiguration og foreligge i form af L-isomeren. Faktisk er syntesen af forbindelsen IV foran stereospecifik, idet man ved at gå ud fra L-tryptofan vinder den optisk aktive forbindelse III, og den af forbindelsen III afledede tetracykliske base IV er også optisk aktiv. Centret 12a i L-III og L-IV har β -konfiguration som den forefindes i L-tryptofan.

Særlig foretrukne forbindelser med formel I er sådanne hvor X er en kulstofkæde med 2-4 led og der er en CO- eller CHOH-gruppe til stede, og hvor R er en kort alkylgruppe eller en fe-

nylgruppe der eventuelt er substitueret med et fluoratom eller en kort alkoxygruppe.

En særlig fordelagtig udførelseform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 2 angivne, idet der herved fremkommer særlig fordelagtige forbindelser, jfr. foranstående biologiske dokumentation.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal i det følgende belyses nærmere ved nogle udførelseseksempler.

Eksempel 1

- a) 1-Oxo-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol
-

2,5 ml Ætylenimin sættes til en opløsning af 12,4 g metyl-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol-3-karboxylat og hydrokloridsalt af sidstnævnte (0,0124 g) i 125 ml absolut ætanol, og der tilbagesvales i 24 timer. Derefter tilsættes en yderligere prøve af ætylenimin (2,5 ml), og tilbagesvalingen fortsættes i yderligere 24 timer. Koncentrering af reaktionsblandingen giver det ønskede produkt som omkrystalliseres fra absolut ætanol; udbytte 8,0 g, smeltepunkt 260-261°C.

- b) 1,2,3,4,6,7,12,12a-Oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol
-

En blanding af 6,0 g 1-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol og 12,0 g litiumaluminiumhydrid i 450 ml tetrahydrofuran tilbagesvales i 48 timer, hvorefter der afkøles og komplekset dekomponeres ved successiv tilsætning af vand, 10% s natriumhydroxydopløsning og vand; der filtreres og filtratet koncentrerer til frembringelse af produktet i et udbytte på 4,2 g, smeltepunkt 230-232°C.

Eksempel 2

2- γ -(p-Fluorbenzoylpropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-
pyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol

En blanding af 2 g 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol, 2,54 g γ -klor-p-fluorbutyrofenon, 0,94 g vandfrit natriumkarbonat og 0,48 g tørt natriumjodid i 40 ml tørt dimetylformamid omrøres ved 80°C i 36 timer. Reaktionsblandingen fortyndes med 100 ml vand og ekstraheres med benzen. Benzenekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat og inddampes og remanensen krystalliseres fra benzen/hexan, hvorved der vindes 2,2 g af det i overskriften angivne produkt med smeltepunkt 188-189°C.

Eksempel 3

2- β -Diætylaminoætyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol

Vindes på samme måde som beskrevet i eksempel 2. Smeltepunkt 98-99°C.

Eksempel 4

2-Metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol

En blanding af 2,25 g 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol og 15 ml ætylformiat tilbagesvales i 60 timer. Reaktionsblandingen inddampes og remanensen krystalliseres fra benzen/hexan, hvorved der vindes 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\overline{2'}$,1':6, $\overline{17}$ -pyrido- $\overline{3,4-b}$ -indol i et udbytte på 2,2 g og med smeltepunkt 118-121°C. 1,3 g af den vundne formylforbindelse i 10 ml tørt tetrahydrofuran sættes under omrøring til 15 g litiumaluminiumhydrid i 20 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrøres og tilbagesvales i 24 timer, hvorefter den oparbejdes som beskrevet i eksempel 2 og giver det i overskriften angivne produkt. Udbytte 0,85 g, smeltepunkt 227-229°C.

Eksempel 5

2-Fenylacetyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:
6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol

0,53 ml fenylacetylchlorid i 5 ml dimetylformamid sættes under omrøring til en opløsning af 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol (1,14 g) og 0,6 ml tørt pyridin i 25 ml dimetylformamid. Reaktionsblandingen omrøres i 24 timer og fortyndes med vand, hvorefter produktet fraskilles som en olie og krystalliserer langsomt ved henstand i 12 timer ved 25°C; udbytte 0,8 g, smeltepunkt 198-200°C.

Eksempel 6

2-Fenetyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:
6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol

Fenylacetylforbindelsen ifølge eks. 5 reduceres med lithiumaluminiumhydrid i tetrahydrofuran ved den i eksempel 2 beskrevne fremgangsmåde; herved vindes det angivne produkt i et udbytte på 0,5 g og med smeltepunkt 207-208°C.

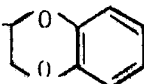
Eksempel 7

2-β-(4-Pyridyl)-etyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol

En opløsning af 11,55 g 4-vinylpyridin, 6 g eddikesyre og 22,7 g 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\begin{smallmatrix} \diagup 2' \\ \diagdown 1' \end{smallmatrix}$:6,17-pyrido- $\begin{smallmatrix} \diagup 3 \\ \diagdown 4 \end{smallmatrix}$ -b7-indol i 1500 ml ætanol tilbagesvales i tyve timer, hvorefter reaktionsblandingen inddampes til tørhed. Remanensen optages i 200 ml vand og gøres alkalisk med 2N NaOH til frembringelse af forbindelsen.

Eksempel 8-16

I det væsentlige på samme måde som i eksempel 2 fremstilles følgende forbindelser med den almene formel I, hvor R' betegner H:

	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Smp. °C</u>
8	CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₄ F-p	215-216
9	CH ₂ CO	C ₆ H ₄ F-p	235
10	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₄ F-p	150-151
11	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₅	144-146
12	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₅	165-166
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₄ Br-p	200
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₄ OCH ₃ -p	161-163
15	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO	C ₆ H ₄ CH ₃ -p	176
16	CH ₂		118

Eksempel 17

2-(2-Fenyl-2-hydroxyetyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-pyrazino-2',1':6,17-pyrido-3,4-b7-indol

En blanding af 2,27 g af forbindelsen ifølge eksempel 1b og 1,44 g 1-fenylætylenepoxyd i 300 ml vandfri ætanol tilbagesvales i 12 timer. Reaktionsblandingen indampes derefter til tørhed og giver det i overskriften angivne produkt med smeltepunkt 223°C (fra ætanol).

Eksempel 18

2-(2-Fenoxy-2-hydroxyetyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-pyrazino-2',1':6,17-pyrido-3,4-b7-indol

Denne forbindelse fremstilles på samme måde som forbindel-

sen ifølge det foregående eksempel. Smeltepunkt 180-182°C (fra ætanol).

Eksempel 19

2- $\bar{A}$ -(p-Fluorfenyl)-4-hydroxy-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\bar{2}'$,1':6, $\bar{17}$ -pyrido- $\bar{3}$,4-b- $\bar{7}$ -indol

Til en under omrøring værende opløsning af 11 g af forbindelsen ifølge eksempel 2 i 500 ml metanol sættes der langsomt 0,75 g NaBH₄, og omrøringen fortsættes i 14 timer ved 30°C. Reaktionsblandingen inddampedes til tørhed og remanensen tritureredes med vand, hvorved der vandtes den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt 138-140°C (fra ætanol). Den tilsvarende 4-acetoxybutylanalog har smeltepunkt 114°C (fra benzen/hexan).

Eksempel 20

2-(3-Hydroxybutyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\bar{2}'$,1':6, $\bar{17}$ -pyrido- $\bar{3}$,4-b- $\bar{7}$ -indol

Fremstillet ganske på samme måde som den der er beskrevet i eksempel 19. Smeltepunktet er 193°C, og den tilsvarende 3-acetoxybutylanalog har smeltepunkt 154-156°C.

Eksempel 21-23

2-(3-Oxobutyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\bar{2}'$,1':6, $\bar{17}$ -pyrido- $\bar{3}$,4-b- $\bar{7}$ -indol

Til en under omrøring værende opløsning af 2,27 g af forbindelsen ifølge eksempel 1b i 500 ml vandfrit dimetylformamid sættes der 0,7 g metylvinylketon og omrøringen fortsættes i 24 timer ved 30°C. Reaktionsblandingen udhældtes på vand og produktet opsamledes ved filtrering. Smeltepunkt 141°C. På ganske samme måde, men under anvendelse af ætylvinylketon og butylvinylketon som udgangsforbindelse, fremstilledes de analoge forbindelser med henholdsvis en 5-leddet og 7-leddet kulstofkæde i stilling 2. Smeltepunkterne er henholdsvis 161°C og 137°C.

Eksempel 24

2-(2-Cyanoætyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-
[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol

En blanding af forbindelsen ifølge eksempel 1b og akrylnitril i kraftigt overskud tilbagesvales i 30 timer; efter afkøling vindes det ønskede produkt med smeltepunkt 206°C.

Eksempel 25

2-(2-Karbætoxyætyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-
[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol

Fremstillet på samme måde som forbindelsen ifølge det foregående eksempel under anvendelse af ætylacetat i stedet for akrylnitril; smeltepunkt 125°C. Ved hydrolyse med NaOH i vand/ætanol giver forbindelsen den fri karboxylsyre med smeltepunkt 235°C.

Eksempel 26

2-(3-Fenyl-3-hydroxy)-butyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydro-
pyrazino-[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol

Fremstillet via en Grignard-reaktion ud fra forbindelsen ifølge eksempel 21 og fenylmagniumbromid; smeltepunkt 164°C (fra ætylacetat).

Eksempel 27

2-(3-Hydroxypropyl)-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-
[2',1':6,1]-pyrido-[3,4-b]-indol

En opløsning af 3,27 g af forbindelsen ifølge eksempel 25 i 200 ml tetrahydrofuran sættes til en under omrøring værende suspension af 1,52 g LiAlH₄ i 50 ml ætylater. Reaktionsblandingen opvarmes til 50-55°C i fire timer og oparbejdes derefter på sædvanlig måde ved denne slags hydrogeneringer; smeltepunkt 165°C.

Eksempel 28

- a) cis-1-Oxo-6-metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-
[2',1':6,17]-pyrido-[3,4-b]-indol

5,6 ml ætlenimin i 400 ml vandfri ætanol sættes langsomt til en under omrøring og tilbagesvaling værende opløsning af en blanding af 27,9 g metyl-cis-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylat og 0,31 g af hydrokloridet af samme metylester. Opvarmning og omrøring fortsættes i 24 timer hvorefter reaktionsblandingen indampes til tørhed. Remanensen kromatograferes på en basisk Al_2O_3 -kolonne (500 g) der i forvejen er forsynet med hexan. Eluering med benzen giver noget udgangsmateriale, med ætylacetat/benzen og ætylacetat vindes 6 g af den ønskede forbindelse med smeltepunkt 208°C .

- b) cis-6-Metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':
6,17]-pyrido-[3,4-b]-indol

5 g af den forbindelse der vandtes i eksempel 28a hydrogeneres med 4,75 g litiumaluminiumhydrid i 500 ml tetrahydrofuran ved tilbagesvaling i 48 timer. Efter afkøling nedbrydes komplekset ved successiv tilsætning af vand, 10% NaOH og vand, der filtreres og filtratet giver efter koncentrering og krystallisation fra vandigt tetrahydrofuran 4,6 g af den i overskriften angivne forbindelse med smeltepunkt $186-188^\circ\text{C}$.

Eksempel 29

- 2-γ-(p-Fluorbenzoylpropyl)-6-metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-
oktahydropyrazino-[2',1':6,17]-pyrido-[3,4-b]-indol

Til en under omrøring værende blanding af 10,6 g af forbindelsen ifølge det foregående eksempel, 4,25 g frisk Na_2CO_3 og 2,4 g natriumjodid i 150 ml dimetylformamid sættes der 14 g p-fluor-γ-klorbutyrofenon, og omrøringen fortsættes ved 80°C i 24 timer. Reaktionsblandingen udhældes på vand og ekstraheres med benzen. Efter afdampning af opløsningsmidlet i vakuum krystalliseres remanensen fra benzen/hexan. Forbindelsen har smeltepunkt 85°C .

Eksempel 30

2-(3-Oxobutyl)-6-metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\sqrt{2'}$,1':6,17-pyrido- $\sqrt{3,4-b}$ -indol

Den forbindelse fremstilledes på ganske samme måde som beskrevet i eksempel 21 og har smeltepunkt 97°C.

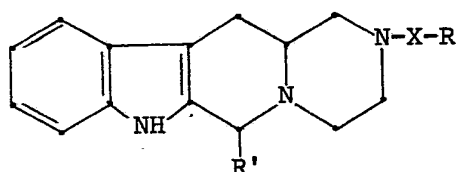
Eksempel 31

2- β -(4-Pyridyl)-etyl-6-metyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino- $\sqrt{2'}$,1':6,17-pyrido- $\sqrt{3,4-b}$ -indol

Denne forbindelse fremstilles som beskrevet i eksempel 7 for den analoge forbindelse uden substituenten i stilling 6. Smeltepunkt 216-218°C.

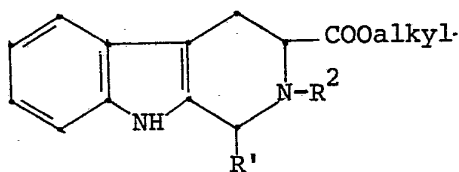
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,3,4,6,7,12,12a-oktahydropyrazino-[2',1':6,1]-pyrido[3,4-b]-indoler med den almene formel



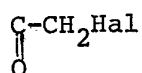
I

hvor R' er et hydrogenatom eller en alkylgruppe, X en lige eller grenet alkyl-, oxyalkyl-, hydroxyalkyl- eller acetoxyalkylengruppe og R et hydrogenatom eller en alkyl-, cyan-, karboxy-, karbalkoxy-, dialkylamino-, benzodioxanyl-, 4-pyridyl-, fenyl- eller fenoxylgruppe eller en fenyl- eller fenoxylgruppe substitueret med en alkyl- eller alkoxygruppe eller et halogenatom, idet enhver alkyl-, alkyl- eller alkoxygruppe eller -del i R, R' og X indeholder 1-6 kulstofatomer, eller hvor X og R tilsammen betegner et hydrogenatom, eller salte deraf, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido-[3,4-b]-indol-3-karboxylsyrealkylester med den almene formel



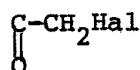
II

hvor R' har den ovenfor angivne betydning og R² betegner et hydrogenatom eller en gruppe med formlen



hvor Hal er et halogenatom, med en forbindelse med den almene formel R⁴NHR³, hvor R⁴ og R³ hver er en C₁₋₆ alkylengruppe og sammen med gruppen NH danner en lukket ring, eller hvor R⁴ er

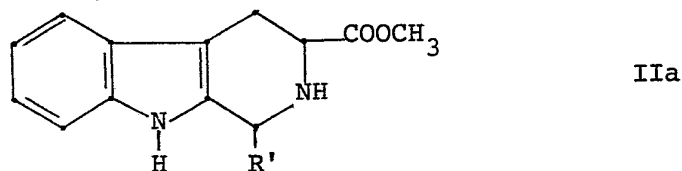
et hydrogenatom og R^3 et hydrogenatom eller en C_{1-6} alkylgruppe, idet dog R^3 og R^4 kun kan være alkylengrupper som anført hvis R^2 er et hydrogenatom, og R^4 er hydrogen og R^3 hydrogen eller alkyl som anført hvis R^2 er en gruppe



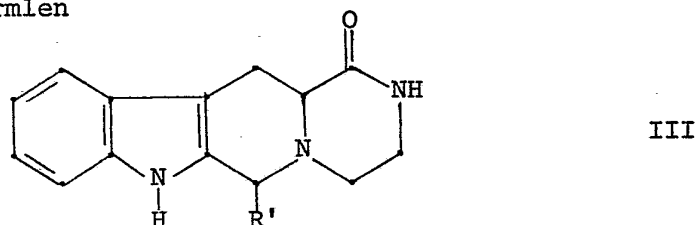
hvorefter man reducerer oxygenatomet i stilling 1 og 4 i den dannede pyrazinring til hydrogen og derpå om ønsket, såfremt -XR i den dannede forbindelse med den almene formel I er hydrogen indfører en gruppe -XR deri ved at man

- a) omsætter forbindelsen i nærværelse af en base med en forbindelse med den almene formel R-X-halogen, hvor halogen betegner klor eller brom og R og X har de ovenfor angivne betydninger, hvorpå man om ønsket reducerer den dannede forbindelse, såfremt X er en alkyl- eller oxyalkylengruppe og der ønskes en hydroxyalkyl- eller alkylengruppe som defineret, eller
- b) omsætter den dannede oktahydropyrazinopyrazinindolforbindelse I, hvor -XR er hydrogen, med 1-fenylætylen- eller 1-fenoxyætylenepoxyd, eller
- c) omsætter den dannede oktahydropyrazinopyridindolforbindelse I, hvor -XR er hydrogen, med vinylpyridin i surt medium, eller
- d) omsætter den dannede oktahydropyrazinopyridindolforbindelse I, hvor -XR er hydrogen, med en vinylalkylketon med 1-4 kulstofatomer i alkyliden, hvorpå den dannede forbindelse, hvor -XR er en oxoalkylgruppe, om ønsket underkastes en grignardreaktion med fenylmagniumbromid til omdannelse til den tilsvarende fenylhydroxyalkylgruppe, eller
- e) omsætter den dannede oktahydropyrazinopyridindolforbindelse I, hvor -XR er hydrogen, med akrylnitril til dannelse af cyanoætylforbindelse, eller
- f) omsætter den dannede oktahydropyrazinopyridindolforbindelse I, hvor -XR er hydrogen, med et alkylalkanoat og derpå om ønsket reducerer den fremkomne, til 2-nitrogenatomet bundne karbonylgruppe, hvorpå man om ønsket omdanner den vundne forbindelse I til et salt deraf.

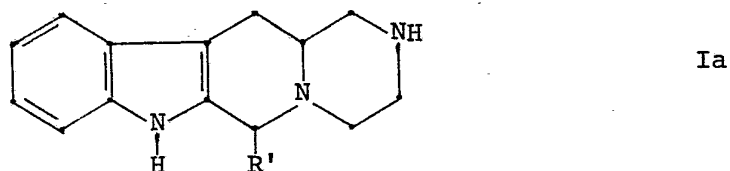
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter forbindelsen med den almene formel



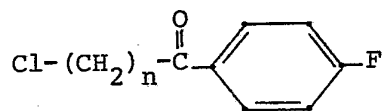
hvor R' har den i krav 1 angivne betydning, med ætylenimin til dannelse af en 1-oxo-oktahydropyrazinoindolforbindelse med formlen



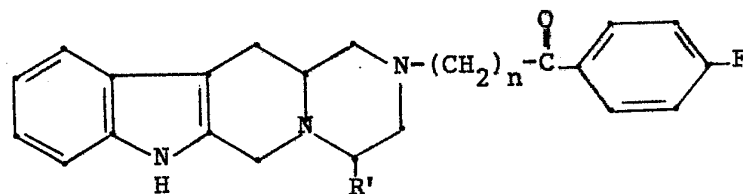
der derpå reduceres til omdannelse af 1-oxogruppen til hydrogen, hvorpå den således dannede forbindelse med den almene formel



om ønsket omsættes med en ω -klor-p-fluoralkanfenon med formlen



hvor n er tallet 1, 2, 3 eller 4, i nærværelse af en base til dannelse af en 2-[ω -(p-fluorbenzoyl)-alkyl]-oktahydropyrazinopyridoindolforbindelse med formlen



hvor n og R' har den ovenfor angivne betydning.

Fremdragne publikationer:

USA patent nr. 3644384, 3717638.