

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-505085

(P2004-505085A)

(43) 公表日 平成16年2月19日(2004.2.19)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 487/04
A61K 31/337
A61K 31/4985
A61K 45/00
A61P 1/00

F I

C07D 487/04 140
A61K 31/337
A61K 31/4985
A61K 45/00
A61P 1/00

テーマコード (参考)

4C050
4C084
4C086

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 220 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-515898 (P2002-515898)
(86) (22) 出願日 平成13年7月24日 (2001.7.24)
(85) 翻訳文提出日 平成15年1月31日 (2003.1.31)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/008520
(87) 国際公開番号 W02002/010169
(87) 国際公開日 平成14年2月7日 (2002.2.7)
(31) 優先権主張番号 00116517.4
(32) 優先日 平成12年7月31日 (2000.7.31)
(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

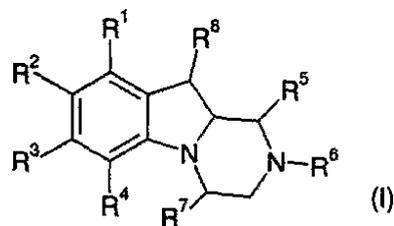
(71) 出願人 591003013
エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCHE
E AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
グレンツアーヘルストラツセ124
(71) 出願人 500201521
バーナリス リサーチ リミテッド
イギリス国 アールジー41 5ユーエイ
ウォーキンガム, ウィナーシュ, リ
ーディング ロード 613, オークデ
ン コート
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピペラジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) (式中、 $R^1 \sim R^8$ は、請求項 1 に記す意味を有する) の化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステルに関する。これらは、中枢神経系の障害、中枢神経系の損傷、心臓血管障害、胃腸障害、尿崩症、肥満及び睡眠無呼吸症の治療又は予防のための医薬製剤の形態で使用することができる。



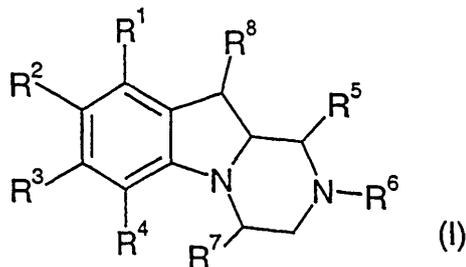
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロシクリルであるか、 R^3 及び R^4 が、それらが結合する炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている 5 ~ 7 員の炭素環式環を形成し、

20

R^5 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R^6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A-$ であり、

R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり、 R^7 は、 R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル又は 1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

30

R^8 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

A は、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているヘテロシクリル、シクロアルカノイル又はシクロアルキルであり、

n は、0、1、2 又は 3 である)

の化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステル。

【請求項 2】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリーロキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルから選択され、

40

R^5 が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A$ であり、

R^7 が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、 R^7 は、 R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル又は 1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素

50

ではなく、

R^8 が水素であり、

A が、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているヘテロシクリル、シクロアルカノニル又はシクロアルキルであり、

n が 0、1、2 又は 3 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから選択される、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の 1 つ又は 2 つが、独立して、クロロ、ブromo、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択され、他が水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 が水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R^6 が水素、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7】

R^6 が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 8】

A がオキサゾリジノン、シクロブタノニル、[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル、[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン-5-イル、テトラゾリル、[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル、1H-イミダゾール-2-イル又は 1H-イミダゾール-4-イルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 9】

A が 2-オキサゾリジン-2-オン又はシクロブタノン-2-イルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 10】

n が 0 又は 1 である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が水素又はアルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 がメチル又はエチルである、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R^8 が水素である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 14】

(4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 7 - ブromo - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4R, 10aR) - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

10

20

30

40

50

(4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリル、
 (4 R, 10 a S) - 4, 6, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、及び
 (4 R, 10 a S) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール
 から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 15】

治療活性物質としての使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物。

10

【請求項 16】

中枢神経系の障害、中枢神経系の損傷、心臓血管障害、胃腸障害、尿崩症、I I 型糖尿病及び睡眠無呼吸症の治療のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物を含む薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 17】

中枢神経系の障害が、うつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癖、肥満、過食症、神経性食欲不振及び月経前緊張症から選択される、請求項 16 記載の使用。

20

【請求項 18】

中枢神経系の損傷が、トラウマ、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性 CNS 疾患による損傷である、請求項 16 記載の使用。

【請求項 19】

前記毒性もしくは感染性 CNS 疾患が脳炎又は髄膜炎である、請求項 18 記載の使用。

【請求項 20】

心臓血管障害が血栓症である、請求項 16 記載の使用。

【請求項 21】

胃腸障害が胃腸運動機能不全である、請求項 16 記載の使用。

30

【請求項 22】

肥満の治療のための、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物を含む薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 23】

請求項 16 ~ 22 記載の障害のいずれかを治療する方法であって、当該治療を要する患者に対し、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物の有効量を投与することを含む方法。

【請求項 24】

前記治療が予防的治療である、請求項 16 ~ 23 のいずれか記載の使用又は方法。

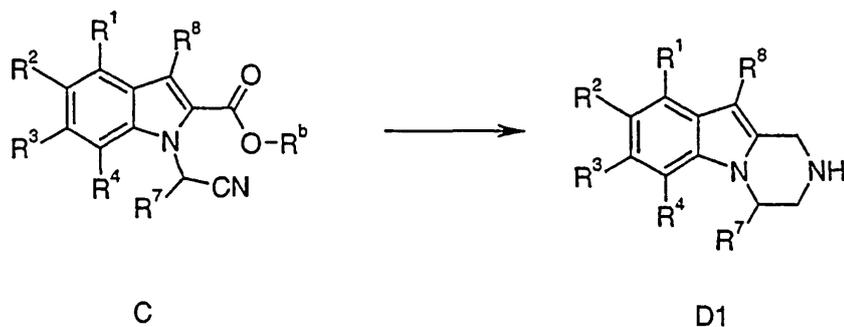
40

【請求項 25】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物の調製方法であって、以下の工程：

a) 還元剤の存在下で式 C の化合物を反応させることによって式 D 1 の化合物を調製する工程

【化2】

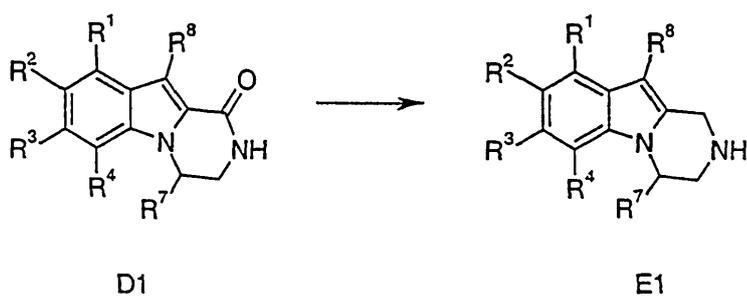


10

又は

b) 還元剤の存在下で式D1の化合物を反応させることによって式E1の化合物を調製する工程

【化3】

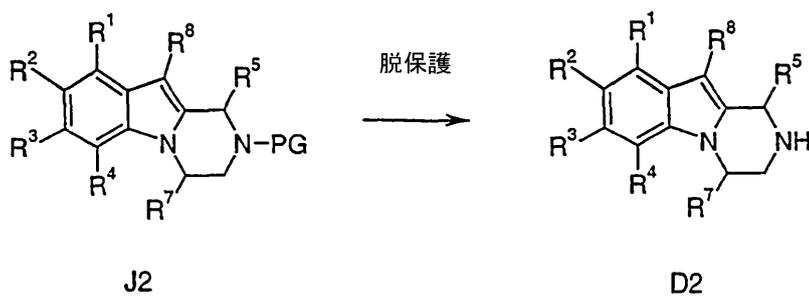


20

又は

c) 式J2の化合物の脱保護によって式D2の化合物を調製する工程

【化4】

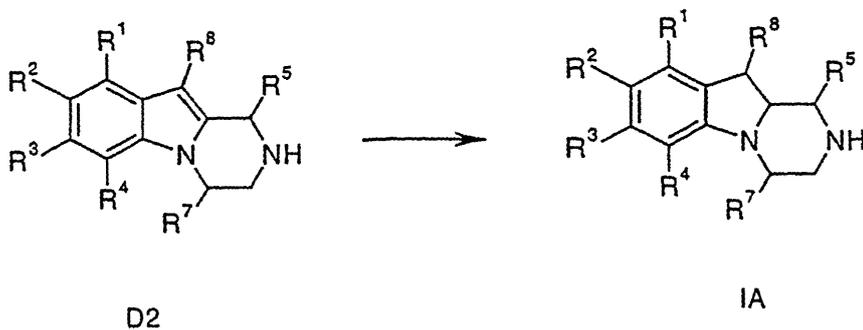


30

又は

d) 還元剤の存在下で式D2の化合物を反応させることによって式IAの化合物を調製する工程

【化5】



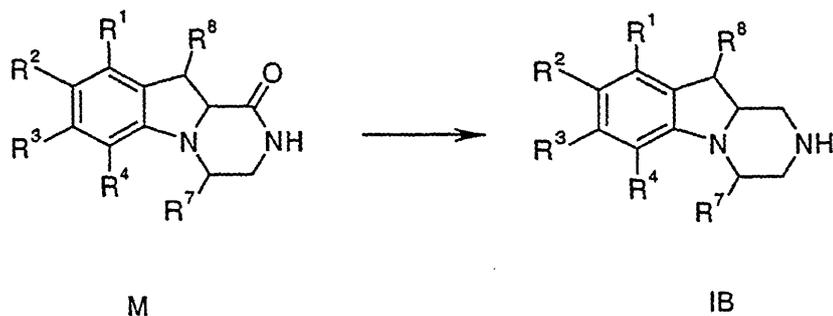
40

又は

50

e) 還元剤の存在下で式 M の化合物を反応させることによって式 I B の化合物を調製する工程

【化 6】

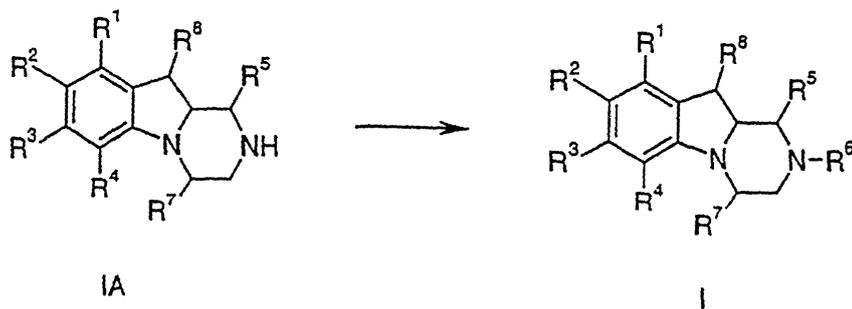


10

又は

f) アルキル化剤又はアシル化剤の存在下で式 I A の化合物を反応させ、アシル化の場合には後で還元工程を実施することによって式 I の化合物を調製する工程

【化 7】

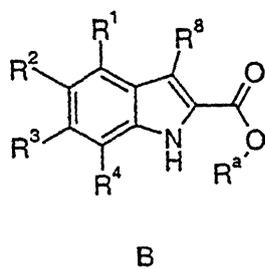


20

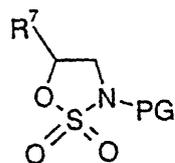
又は

g) 式 (II) の化合物の存在下で式 B の化合物を反応させることによって式 I の化合物を調製する工程

【化 8】



40

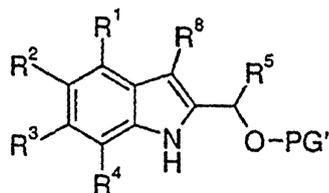


又は

h) 前記式 (II) の化合物の存在下で式 F 2 の化合物を反応させることによって式 I の化合物を調製する工程

50

【化 9】



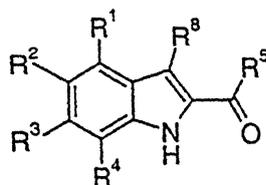
F2

又は

i) 前記式 (I I) の化合物の存在下で式 H の化合物を反応させることによって式 I の化合物を調製する工程

10

【化 10】



H

20

(式中、 $R^1 \sim R^8$ は、請求項 1 で定義したとおりであり、 R^a はアルキルであり、 R^b はアルキルであり、PG は保護基を意味し、PG は水素又は OH 保護基を意味する) のいずれか一つを含む方法。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の式 (I) の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤と組み合わせることを含む、請求項 26 記載の組成物を製造する方法。

30

【請求項 28】

肥満治療を要するヒトにおける肥満を治療する方法であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物の治療有効量及びリパーゼ阻害薬の治療有効量をヒトに投与することを含む方法。

【請求項 29】

リパーゼ阻害薬がオルリスタットである、請求項 28 記載の方法。

【請求項 30】

同時、別々又は連続投与のための、請求項 28 又は 29 記載の方法。

【請求項 31】

リパーゼ阻害薬による治療を受けている患者における肥満の治療及び予防のための薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

40

【請求項 32】

リパーゼ阻害薬がオルリスタットである、請求項 31 記載の使用。

【請求項 33】

リパーゼ阻害薬の治療有効量をさらに含む、請求項 26 記載の医薬組成物。

【請求項 34】

リパーゼ阻害薬がオルリスタットである、請求項 33 記載の医薬組成物。

【請求項 35】

明細書に記載したとおりの発明。

【発明の詳細な説明】

50

【0001】

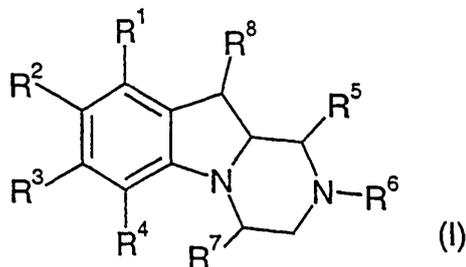
本発明は、新規なピペラジン誘導体、それらの調製のための方法及び中間体、それらを含む医薬組成物ならびにそれらの医薬的使用に関する。本発明の活性化合物は、肥満及び他の障害を治療するのに有用である。

【0002】

本発明は、具体的には、式 I の化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステルに関する。

【0003】

【化11】



10

【0004】

式中、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルコキシアルキル、ヒドロキシアルコキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、ヘテロシクリルであるか、 R^3 及び R^4 が、それらが付く炭素原子といっしょになって、場合によってはアルキルによって置換されている 5 ~ 7 員の炭素環式環を形成し、

20

R^5 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

30

R^6 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A-$ であり、

R^7 は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル又はアルコキシアルキルであり、 R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル又は 1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく、

R^8 は、水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

A は、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているヘテロシクリル、シクロアルカノイル又はシクロアルキルであり、

40

n は、0、1、2 又は 3 である。

【0005】

肥満とは、食事管理及び運動による従来の減量方法を治療製品によって補足しなければならない、環境要因によって影響される疾患過程であると認識されている (S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996)。

【0006】

ある人が体重過大又は肥満性と分類されるかどうかは、一般に、体重 (kg) を身長 (m) の自乗 (m²) で割ることによって計算される BMI (肥満指数) に基づいて判断される。し

50

たがって、BMIの単位は kg/m^2 であり、寿命10年ごとに最小死亡率に対応するBMI範囲を計算することが可能である。体重過大とは、 $25 \sim 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ の範囲のBMIと定義され、肥満とは、 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ を超えるBMIと定義される。この定義には、脂肪（脂肪組織）に対する筋肉であるボディアーマスの割合を考慮しないという問題点がある。これを計算に入れるため、肥満はまた、体脂肪率に基づいて定義することもできる（男性及び女性でそれぞれ25%超及び30%超）。

【0007】

BMIが増大するにつれ、他の危険因子から独立した多様な原因からの死亡の危険性が増す。肥満に伴うもっとも一般的な疾病は、心臓血管疾患（特に高血圧）、糖尿病（肥満が糖尿病を悪化させる）、胆嚢疾患（特にガン）及び生殖の疾患である。ほどほどの体重減でさえ、冠状動脈性心臓疾患を発症する危険性の有意な低下に相当しうることを研究が示している。

10

【0008】

抗肥満剤として市販されている化合物は、オルリスタット（XENICAL（登録商標））及びSibutramineを含む。オルリスタット（リパーゼ阻害薬）は、脂肪吸収を直接阻害し、不快な副作用（比較的無害であるが）、たとえば下痢を起こさせ傾向が高い。Sibutramine（混合5-HT/ノルアドレナリン再吸収阻害薬）は、患者によっては、血圧及び心拍数を上昇させることがある。セロトニン放出/再吸収阻害薬フェンフルラミン（Pondimin（登録商標））及びデクスフェンフルラミン（Redux（商標））は、長期間（6ヶ月超）食物摂取及び体重を減らすことが報告されている。しかし、両製品とも、その使用に伴う心弁異常の暫定的な証拠が報告されたのち、回収された。したがって、より安全な抗肥満剤を開発する必要がある。

20

【0009】

非選択的5-HT_{2c}受容体作動薬/部分作動薬m-クロロフェニルピペラジン（mCPP）及びトリフルオロメチルフェニルピペラジン（TFMPP）が、ラットにおける食物摂取を減らし（G. A. Kennett and G. Curzon, Psychopharmacol., 1988, 96, 93-100; G. A. Kennett, C. T. Dourish and G. Curzon, Eur. J. Pharmacol., 1987, 141, 429-435）、行動的飽満連鎖の出現を促進する（S. J. Kitchener and C. T. Dourish, Psychopharmacol., 1994, 113, 369-377）ということが示されている。健常なボランティア及び肥満対象者でmCPPを用いた研究からの最新の発見もまた、食物摂取の減少を示した。したがって、mCPPの一回の服用が女性ボランティアにおける食物摂取を減らし（A. E. S. Walsh et al., Psychopharmacol., 1994, 116, 120-122）、14日間の亜慢性治療で肥満の男女被験者の食欲及び体重を減らした（P. A. Sargeant et al., Psychopharmacol., 1997, 133, 309-312）。mCPPの食欲低下作用は、5-HT_{2c}受容体ノックアウト突然変異マウスには見られず（L. H. Tecott et al., Nature, 1995, 374, 542-546）、ラットにおいて5-HT_{2c}受容体拮抗薬SB-242084によって拮抗される（G. A. Kennett et al., Neuropharmacol., 1997, 36, 609-620）。したがって、mCPPは、5-HT_{2c}受容体における作動作用によって食物摂取を減らすと思われる。

30

40

【0010】

肥満治療に使用するための5-HT_{2c}受容体作動薬として提案されている他の化合物は、EP-A-0655440に開示されている置換1-アミノエチルインドールを含む。CA-2132887及びCA-2153937は、三環式1-アミノエチルピロール誘導体及び三環式1-アミノエチルピラゾール誘導体が5-HT_{2c}受容体に結合し、肥満治療に使用することができることを開示している。WO-A-98/30548は、CN

50

S疾患及び食欲調整障害の治療のための5-HT_{2c}作動薬としてアミノアルキルインダゾール化合物を開示している。2-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]インドール-9-イル)エチルアミンがJ. Med. Chem., 1965, 8, 700に開示されている。脳血管障害の治療のためのピロロ[1,2-a]インドールの調製がEP-A-0252643及びEP-A-0167901に開示されている。抗虚血剤としての10-[(アシルアミノ)エチル]テトラヒドロピロロ[1,2-a]インドールの調製がEP-A-0279125に開示されている。

【0011】

本発明の目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、選択的な、直接作用する5-HT_{2c}受容体配位子を提供することである。本発明のさらなる目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、5-HT_{2b}及び/又は5-HT_{2c}受容体に選択的な、直接作用する配位子を提供することである。本発明のさらなる目的は、治療に使用するための、特に抗肥満剤として使用するための、選択的な、直接作用する5-HT_{2c}受容体配位子、好ましくは5-HT_{2c}受容体作動薬を提供することである。

10

【0012】

本発明明細書では、「アルキル」とは、単独で又は組み合わさって、炭素原子1~8個の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基、好ましくは炭素原子1~4個の直鎖状又は分岐鎖状アルキル基をいう。直鎖状及び分岐鎖状C₁~C₈アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、異性体ペンチル、異性体ヘキシル、異性体ヘプチル及び異性体オクチル、好ましくはメチル、エチル、プロピル及びイソブチルである。特に好ましいものはメチル及びエチルである。

20

【0013】

「シクロアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、炭素原子3~8個のシクロアルキル環、好ましくは炭素原子3~6個のシクロアルキル環をいう。C₃~C₈シクロアルキルの例は、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、ジメチルシクロプロピル、シクロブチル、メチル-シクロブチル、シクロペンチル、メチル-シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル、好ましくはシクロプロピル及び特にシクロペンチルである。

【0014】

「アルコキシ」とは、単独で又は組み合わさって、「アルキル」が前記意味を有する式アルキル-O-の基、たとえばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシをいう。

30

【0015】

「アリーロキシ」とは、単独で又は組み合わさって、「アリール」が前記意味を有する式アリール-O-の基をいう。フェニロキシがそのようなアリーロキシ基の例である。

【0016】

「ハロアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、1個又はいくつかの水素原子、好ましくは1個の水素原子がハロゲンによって置換されている先に定義したアルキル基をいう。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル及びトリクロロメチルである。好ましい例はトリフルオロメチル及びジフルオロメチルである。

40

【0017】

「ハロアルコキシ」とは、単独で又は組み合わさって、1個又はいくつかの水素原子、好ましくは1個の水素原子がハロゲンによって置換されている先に定義したアルコキシ基をいう。ハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ及びトリクロロメトキシである。好ましい例はトリフルオロメトキシである。

【0018】

「カルボニル」とは、式-C(O)-の基をいう。

50

【0019】

「アルキルチオ」とは、単独で又は組み合わせあって、「アルキル」が前記意味を有する式アルキル-S-の基、たとえばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオをいう。好ましいものはメチルチオ及びエチルチオである。

【0020】

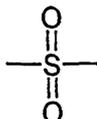
「アリールチオ」とは、単独で又は組み合わせあって、「アリール」が前記意味を有する式アリール-S-の基をいう。フェニルチオがそのようなアリールチオ基の例である。

【0021】

「スルホニル」とは、単独で又は組み合わせあって、式

【0022】

【化12】



10

【0023】

の基をいう。

【0024】

「スルホキシル」とは、単独で又は組み合わせあって、式

【0025】

【化13】



20

【0026】

の基をいう。

【0027】

「アリール」とは、単独で又は組み合わせあって、場合によってはアルキル、アルコキシ、ハロゲン、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロなどから独立して選択される1~3個の置換基を担持するフェニル又はナフチル基、たとえばフェニル、p-トリル、4-メトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチルをいう。好ましいものは、フェニル、4-フルオロフェニル、1-ナフチル及び2-ナフチル、特にフェニルである。

30

【0028】

「ヘテロシクリル」とは、単独で又は組み合わせあって、窒素、酸素及び硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する飽和、部分不飽和又は芳香族5~10員の複素環、好ましくは5又は6員環をいう。望むならば、1~3個の炭素原子がハロゲン、アルキル、アルコキシ、オキソなどによって置換されている、及び/又は第二級窒素原子(すなわち-NH-)がアルキル、シクロアルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニル又はフェニルアルキルによって置換されている、又は第三級窒素原子(すなわち=N-)がオキシドによって置換されていることができ、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル及びアルコキシが好ましい。このようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾイル、イミダゾイル(たとえばイミダゾル-4-イル及び1-ベンジルオキシカルボニルイミダゾル-4-イル)、ピラゾイル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ヘキサヒドロ-ピリミジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル(たとえば2-インドリル)、キノリル(たとえば2-キノリル、3-キノリル及び1-オキシド-2-キノリル)

40

50

、イソキノリル(たとえば1-イソキノリル及び3-イソキノリル)、テトラヒドロキノリル(たとえば1,2,3,4-テトラヒドロ-2-キノリル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル(たとえば1,2,3,4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリル)及びキノキサリニルである。好ましいものは、オキサゾリジノン、シクロブタノイル、[1,2,4]トリアゾル-3-イル、[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル、[1,2,4]トリアゾル-3-オン-5-イル、テトラゾリル、[1,3,4]オキサジアゾル-2-イル、[1,3,4]チアジアゾル-2-イル、1H-イミダゾル-2-イル、1H-イミダゾル-4-イルである。ヘテロシクリルの特に好ましい例は、[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル又はシクロブタノン-2-イルである。

【0029】

「アミノ」とは、単独で又は組み合わさって、窒素原子を介して結合した第一級、第二級又は第三級アミノ基(第二級アミノ基は、アルキル又はシクロアルキル置換基を担持し、第三級アミノ基は、2個の同じ又は異なるアルキルもしくはシクロアルキル置換基又はいっしょになって環を形成する2個の窒素置換基を担持する)、たとえば-NH₂、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル又はピペリジノなど、好ましくはアミノ、ジメチルアミノ及びジエチルアミノ、特に第一級アミノをいう。

10

【0030】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、特に塩素及び臭素をいう。

20

【0031】

「カルボキシ」とは、単独で又は組み合わさって、-COOH基をいう。

【0032】

「カルボキシアルキル」とは、単独で又は組み合わさって、1個の水素原子がカルボキシ基によって置換されている前記アルキル基をいう。カルボキシメチル基が好ましく、特にカルボキシエチルが好ましい。

【0033】

「カルバモイル」とは、式アミノ-C(O)-の基をいう。

【0034】

「シクロアルカノニル」とは、1個の炭素環原子が-C(O)-の基によって置換されているシクロアルキル環をいう。

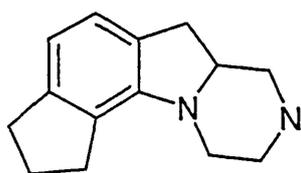
30

【0035】

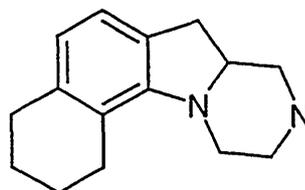
R³及びR⁴が、それらが付く炭素原子と一緒になって、場合によってはアルキルによって置換されている5~7員の炭素環式環を形成する式Iの化合物は、以下の基IAA、IBB又はICCの一つを含む。

【0036】

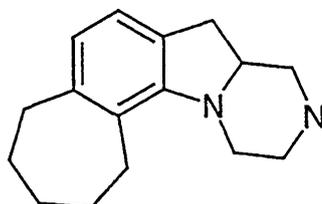
【化14】



IAA



IBB



ICC

10

【0037】

「薬学的に許容可能な塩」とは、生物学的にも他の観点からも望ましくないものではない、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び性質を保持する塩をいう。塩は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、好ましくは塩酸及び有機酸、たとえば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、oxylic酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、N-アセチルシステインなどにて形成される。加えて、これらの塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の添加から調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム塩などを含むが、これらに限定されない。有機塩基から誘導される塩は、第一級、第二級及び第三級アミンの塩、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環式アミン及び塩基性イオン交換樹脂、たとえばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リシン、アルギニン、N-エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含むが、これらに限定されない。式Iの化合物はまた、対イオンの形態で存在することもできる。

20

30

【0038】

本発明は、式Iの化合物の薬学的に使用可能な溶媒和物を明示的に含む。式Iの化合物は、溶媒和、たとえば水和させることができる。溶媒和は、製造方法の過程で実施することもできるし、はじめには無水である式Iの化合物の吸湿性の結果として起こることもできる(水和)。「薬学的に許容しうる塩」は、生理学的に使用可能な溶媒和物をも含む。

【0039】

「薬学的に許容しうるエステル」とは、一般式(I)の化合物を官能基で誘導体化して、インビボで親化合物に戻すことができる誘導体を提供することができるこという。このような化合物の例は、生理学的に許容可能であり、代謝的に不安定なエステル誘導体、たとえばメトキシメチルエステル、メチルチオメチルエステル及びピバロイルオキシメチルエステルを含む。さらには、一般式(I)の親化合物をインビボで作ることができる、代謝的に不安定なエステルと同様な、一般式(I)の化合物の生理的に許容しうる等価物が本発明の範囲に入る。

40

【0040】

より詳細には、たとえば、式Iの化合物のCOOH基をエステル化することができる。アルキル及びアラルキルエステルが適当なエステルの例である。メチルエチル、プロピル、ブチル及びベンジルエステルが好ましいエステルである。メチル及びエチルエステルが特に好ましい。薬学的に使用可能なエステルのさらなる例は、ヒドロキシ基をエステル化す

50

ることができる式 I の化合物である。当該エステルは、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、イソ酪酸エステル、吉草酸エステル、2 - メチル酪酸エステル、イソ吉草酸エステル及び N , N - ジメチルアミノ酢酸エステルである。好ましいエステルは酢酸エステル及び N , N - ジメチルアミノ酢酸エステルである。

【0041】

「リパーゼ阻害薬」とは、リパーゼ、たとえば胃及び膵リパーゼの作用を阻害することができる化合物をいう。たとえば、米国特許第 4 , 5 9 8 , 0 8 9 号に記載されているオルリスタット及びリプスタチンは、強力なリパーゼ阻害薬である。リプスタチンは、微生物起源の天然産物であり、オルリスタットは、リプスタチンの水素化の結果である。他のリパーゼ阻害薬は、一般にパンクリシンと呼ばれるクラスの化合物を含む。パンクリシンは、オルリスタットの類似物である (M u t o h e t a l , 1 9 9 4) 。 「リパーゼ阻害薬」はまた、たとえば国際特許出願 W O 9 9 / 3 4 7 8 6 (G e l t e x P h a r m a c e u t i c a l s 社) に記載されているポリマー結合リパーゼ阻害薬をいう。これらのポリマーは、リパーゼを阻害する一以上の基で置換されていることを特徴とする。「リパーゼ阻害薬」はまた、これらの化合物の薬学的に許容しうる塩を含む。「リパーゼ阻害薬」は、好ましくは、オルリスタットをいう。

10

【0042】

オルリスタットは、肥満及び高脂血症の抑制又は予防に有用な公知の化合物である。オルリスタットの製造方法をも開示する 1 9 8 6 年 7 月 1 日発行の米国特許第 4 , 5 9 8 , 0 9 8 号及び適当な医薬組成物を開示する米国特許第 6 , 0 0 4 , 9 9 6 号を参照。さらなる適当な医薬組成物がたとえば国際特許出願 W O 0 0 / 0 9 1 2 2 及び W O 0 0 / 0 9 1 2 3 に記載されている。オルリスタットの調製のためのさらなる方法が欧州公開特許公報第 1 8 5 , 3 5 9 号、第 1 8 9 , 5 7 7 号、第 4 4 3 , 4 4 9 号及び第 5 2 4 , 4 9 5 号に開示されている。

20

【0043】

オルリスタットは、好ましくは、1日 6 0 ~ 7 2 0 m g を 1 日 2 回又は 3 回に分けた用量で経口投与される。リパーゼ阻害薬は、1日 1 8 0 ~ 3 6 0 m g 、もっとも好ましくは 3 6 0 m g を 1 日 2 回又は特に 3 回に分けた用量で対象者に投与することが好ましい。対象者は、好ましくは肥満患者又は体重過大のヒト、すなわち B M I 2 5 以上のヒトである。一般に、リパーゼ阻害薬は、脂肪を含む食事の摂取から約 1 又は 2 時間以内に投与することが好ましい。一般に、上記で定義したリパーゼ阻害薬を投与するためには、治療は、顕著な肥満家系を有し、2 5 以上の B M I を得ているヒトに投与することが好ましい。

30

【0044】

オルリスタットは、従来の経口組成物、たとえば錠剤、コーティング錠、硬及び軟ゼラチンカプセル、エマルション又は懸濁液としてヒトに投与することができる。錠剤、コーティング錠、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルに使用することができる担体の例は、ラクトース、他の糖及び糖アルコール、たとえばソルビトール、マンニトール、マルトデキストリン又は他の充填剤、界面活性剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、B r i j 9 6 又は T w e e n 8 0 、崩壊剤、たとえばナトリウムデンプングリコレート、トウモロコシデンプン又はその誘導体、ポリマー、たとえばポビドン、クロスポビドン、タルク、ステアリン酸又はその塩などである。軟ゼラチンカプセルに適した担体は、たとえば、植物油、ロウ、脂肪、半固形及び液体ポリオールなどである。そのうえ、医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧調節のための塩、緩衝剤、コーティング剤及び酸化防止剤を含有することができる。これらはまた、他の治療的に貴重な物質をなおも含有することができる。調合物は、好都合には、1 回服用量形態で提示することができ、薬学的技術で公知の方法によって調製することができる。好ましくは、オルリスタットは、例及び米国特許第 6 , 0 0 4 , 9 9 6 号に示す処方にしたがって投与される。

40

【0045】

式 I の化合物は、いくつかの不斉中心を含むことができ、光学的に純粋なエナンチオマー

50

、エナンチオマーの混合物、たとえばラセメート、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセメート又はジアステレオ異性ラセメートの混合物の形態で存在することができる。光学活性形態は、たとえば、ラセメートの分割、不斉合成又は不斉クロマトグラフィー（キラルな吸着剤又は溶離剤を用いるクロマトグラフィー）によって得ることができる。

【0046】

式 I の好ましい化合物は、

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリーロキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルであり、

10

R^5 が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、

R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A$ であり、

R^7 が水素、アルキル又はシクロアルキルであり、 R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル又は 1H-ピロロ(2,3-b)ピリジン-3-イルメチルであるとき、水素ではなく

20

R^8 が水素であり、

A が、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アリーロキシカルボニル又はカルバモイルによって置換されているヘテロシクリル、シクロアルカノニル又はシクロアルキルであり、

n が 0、1、2 又は 3 である化合物ならびに薬学的に使用可能なそれらの塩、溶媒和物及びエステルである。

【0047】

式 I の好ましい化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、シクロアルキル、アラキル、アリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、アリーロキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシル、アリールスルホキシル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノ、ニトロ、シアノ、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ又はヘテロシクリルである化合物である。同じく好ましいものは、 R^3 及び R^4 が、それらが付く炭素原子と一しょになって、場合によってはアルキルによって置換されている 5 員炭素環式環を形成する、式 I A の基を含む化合物である。

30

【0048】

式 I のさらなる好ましい化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 が、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ及びシアノから選択される化合物である。式 I の特に好ましい化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の一又は二が、独立して、クロロ、プロモ、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択され、他が水素である化合物である。

40

【0049】

式 I の好ましい化合物は、 R^5 が水素、アルキル又はシクロアルキルである化合物である。本発明のもう一つの好ましい実施態様は、 R^5 が水素又はアルキルである式 I の化合物を含む。特に好ましいものは、 R^5 が水素である式 I の化合物である。

【0050】

式 I のさらに好ましい化合物は、 R^6 が水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシア

50

ルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリーロキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A$ である化合物である。特に好ましいものは、 R^6 が水素、ヒドロキシアルキル、カルバモイルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル又は $-(CH_2)_n-A$ である式 I の化合物である、非常に好ましいものは、 R^6 が水素である式 I の化合物である。

【0051】

本発明のさらなる好ましい実施態様は、A がオキサゾリジノン、シクロブタニル、[1, 2, 4] トリアゾル - 3 - イル、[1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル、[1, 2, 4] トリアゾル - 3 - オン - 5 - イル、テトラゾリル、[1, 3, 4] オキサジアゾル - 2 - イル、[1, 3, 4] チアジアゾル - 2 - イル、1H - イミダゾル - 2 - イル又は 1H - イミダゾル - 4 - イルである式 I の化合物である。特に好ましいものは、2 - オキサゾリジン - 2 - オン及びシクロブタノン - 2 - イルである。

10

【0052】

そのうえ、好ましいものは、A がシクロアルカノニルであり、n が 0 である化合物である。同様に好ましいものは、A がヘテロシクリルであり、n が 1 である式 I の化合物である。

【0053】

本発明のもう一つの好ましい態様は、n が 0 又は 1 である式 I の化合物である。

【0054】

式 I の好ましい化合物は、 R^7 が水素又はアルキルである化合物である。特に好ましいものはメチル及びエチルである。

20

【0055】

式 I のさらなる好ましい化合物は、 R^8 が水素又はアルキルである化合物である。特に好ましいものは、 R^8 がメチルである式 I の化合物である。非常に好ましいものは、 R^8 が水素である式 I の化合物である。

【0056】

式 I の好ましい化合物の例は以下である。

【0057】

(2S, 10aR) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - シクロブタノン、
 (2R, 10aR) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - シクロブタノン、
 (2S, 10aS) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - シクロブタノン、
 (2R, 10aS) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - シクロブタノン、
 (10aR) - 3 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イルメチル) - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (10aS) - 3 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イルメチル) - オキサゾリジン - 2 - オン、
 (10aR) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - エタノール、
 (10aR) - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル、
 (10aR) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 2 - イル) - アセトアミド、
 (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
 (4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

30

40

50

(4 S, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 1
 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 1
 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3,
 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 1
 0, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 1
 0, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10,
 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3,
 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラ
 ジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボニトリル、

(4 R, 10 a R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10,
 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 RS, 10 a RS) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘ
 キサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 RS, 10 a SR) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘ
 キサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 RS, 10 a RS) - 6, 7, 8 - トリブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10
 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 RS, 10 a RS) - 7, 8 - ジブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10
 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 S, 10 a S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

10

20

30

40

50

(4RS, 10aSR) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4RS, 10aRS) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10S, 10aR) - 4, 6, 10 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10R, 10aR) - 4, 6, 10 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 8 - フルオロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 8 - フルオロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 6 - フルオロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 6 - フルオロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 6, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 7, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 7, 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 4, 7, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 7 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aR) - 6 - フルオロ - 4, 9 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
(4R, 10aS) - 6 - フルオロ - 4, 9 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ -
ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

10

20

30

40

50

(4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリル、

(4 R, 10 a R) - 6 - クロロ - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 6 - クロロ - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 4, 6, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 4, 6, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 S, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 S, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 S, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(10 R, 6 a S) - 10 - メチル - 2, 3, 6, 6 a, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1 H - 8, 10 a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン、

(4 R, 10 a R) - N - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - イル) - アセトアミド、

(4 R, 10 a R) - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - イル) - メタノール、

(4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ブチルアミド、

(4 R, 10 a R) - 4, 8 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a R) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

(4 R, 10 a S) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、

10

20

30

40

50

- (4 R, 10 a S) 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ -
 ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4, 7, 8 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a S) 4, 7, 8 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒ
 ドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a -
 ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、 10
- (4 R, 10 a S) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10,
 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a S) - 8 - プロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 1
 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラ
 ジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミド、
- (4 R, 10 a R) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、 20
- (4 R, 10 a R) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a
 - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3,
 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 6 - プロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a -
 ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 S, 10 a S) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 4 - イル) - メタノール、及び
- (4 S, 10 a R) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 4 - イル) - メタノール 30
- 【0058】
- 式 I の特に好ましい化合物の例は以下である。
- 【0059】
- (4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 7 - プロモ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 1
 0, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、 40
- (4 R, 10 a R) - 7 - プロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ
 - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラ
 ジノ [1, 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリル、
- (4 R, 10 a S) - 4, 6, 9 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサ
 ヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール、
- (4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - 50

ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール、及び
 (4 R , 1 0 a S) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a -
 ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

【 0 0 6 0 】

式 I の化合物の製造方法は本発明の目的である。以下のスキームに使用する置換基及び指
 標は、別段指示される場合を除き、上記意味を有する。

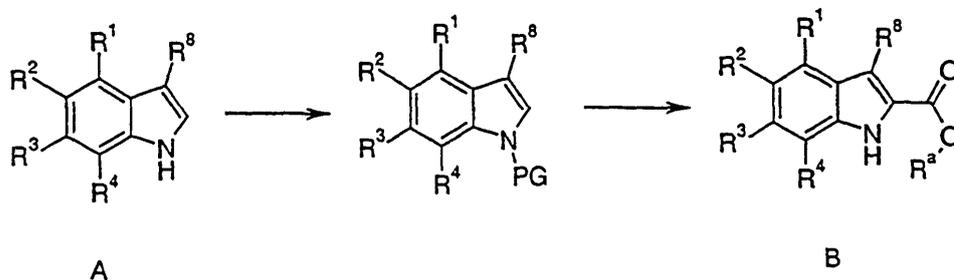
【 0 0 6 1 】

式 A のインドールは、当該技術で公知の方法（たとえば、T. L. Gilchrist, *Heterocyclic chemistry*, 1997 又は *The chemistry of heterocyclic compounds Vol 25*, 1972 又は *Joule, J. A. Indoles, isoindoles, their reduced derivatives, and carbazoles. Rodd's Chem. Carbon Compd.* 1997 又は *G. W. Gribble, J. Chem. Soc. Perkin I* 2000, 1045）によって調製することができる。

【 0 0 6 2 】

【 化 1 5 】

スキーム 1



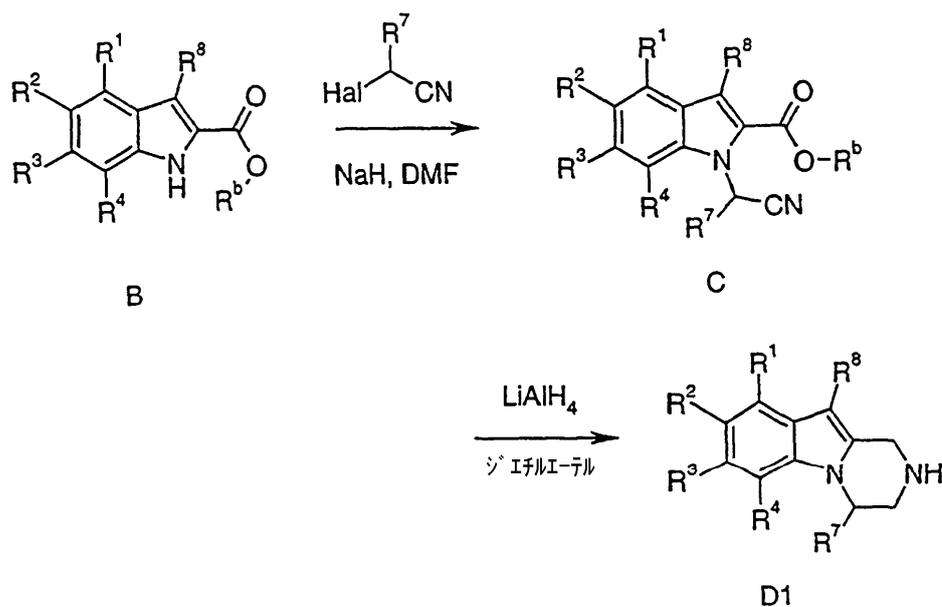
【 0 0 6 3 】

式 B のインドール - 2 - カルボキシレートは、当該技術で公知の方法によって調製すること
 ともできるし（上記参照）、あるいはまた、式 A のインドールから、まずインドール窒素
 を適当な保護基（PG、たとえば tert - ブトキシカルボニル（Boc））で保護し、
 保護されたインドール誘導体を無水条件下で適当な塩基で（たとえば THF 中、リチウム
 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジドで）処理し、中間体アニオンをクロロホルメ
 ト（たとえばエチルクロロホルメート）と反応させ、保護基を開裂させる（たとえば、B
 o c 保護基の場合、酸を用いる処理によって）ことによって調製することもできる。スキ
 ーム 1 中、R^a は、アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 6 】

スキーム 2:



10

20

30

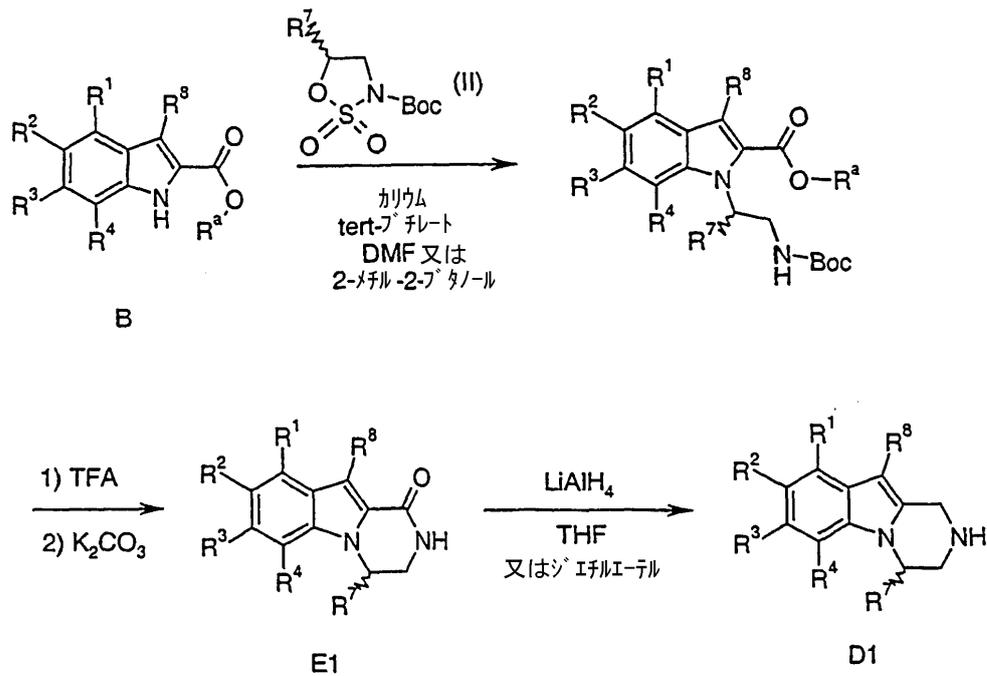
【0065】

式D1のピラジノインドールは、式Bのインドール-2-カルボキシレートをまず、適当な塩基（たとえばNaH）を有する適当な溶媒（たとえばDMF）中、八口アルカンニトリル（たとえば、2-ブロモ-プロピオニトリル）と反応させる方法によって調製することができる。中間体Cを、適当な溶媒中で適当な還元剤（たとえばTHF又はジエチルエーテル中でLiAlH₄）との反応によって還元し、テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールD1に環化する。R⁷ Hの場合、後者の還元は、中間体Cを、次に（i）THF中ボラン-ジメチルスルフィド錯体、（ii）メタノール中、炭酸カリウム、（iii）THF中ボラン-ジメチルスルフィド錯体で処理することによって一工程ずつ実施することが好ましい。スキーム2中、R^bは、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

【0066】

【化17】

スキーム3:



10

20

30

40

50

【0067】

式D1のピラジノインドールはまた、式Bのインドール-2-カルボキシレートをまず、適当な塩基(たとえばカリウム tert-ブチレート又は水素化ナトリウム)を有する適当な溶媒(たとえばDMF又は2-メチル-2-ブタノール)中、これまで知られていないBoc-スルファミデート(II)と反応させ、次に、塩基(たとえば炭酸カリウム)の存在でBoc保護基を開裂させ、閉環する方法によって調製することができる。Boc-スルファミデートIIのR⁷に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応シーケンスで逆転する(>90% ee)。中間体アミド(E1)を、適当な溶媒中、適当な還元剤(たとえばジエチルエーテル中LiAlH₄又はTHF中ボラン-ジメチルスルフィド錯体)で還元する。スキーム3中、R^aは、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

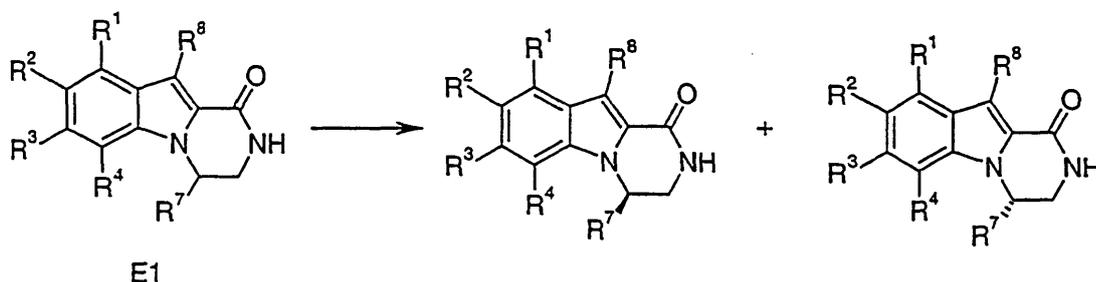
【0068】

ラセミBoc-スルファミデートIIをこの工程で使用するならば、たとえばスキーム4に示すように分取キラルHPLCによって中間体E1のエナンチオマーを得ることができる。

【0069】

【化18】

スキーム4:



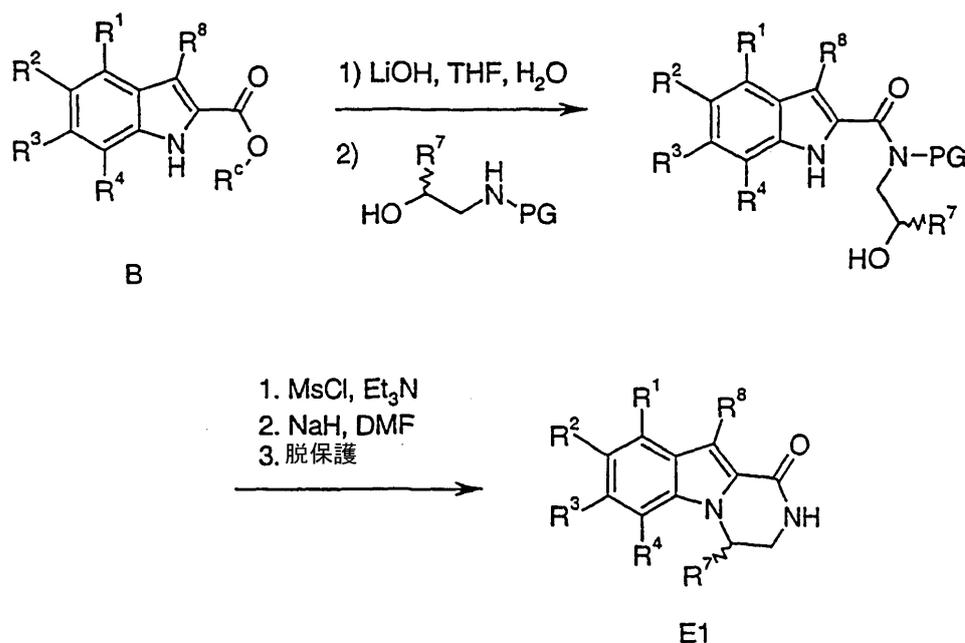
【0070】

中間体 E 1 はまた、エステル B のインドール - 2 - カルボン酸への鹼化（たとえば T H F / 水混合物中 L i O H を用いる）から出発し、この酸を適当なアミノアルコール誘導体（P G は、適当な保護基、たとえばベンジルである）とアミド結合させ、ヒドロキシルを脱離基に転換し（たとえば塩化メシルを用いる）、適当な溶媒中、適当な塩基（たとえば D M F 中 N a H）で処理し、保護基を開裂させる（たとえば、P G = ベンジルの場合、パラジウム担持炭触媒の存在における水素化によって）多段手法によって調製することもできる。スキーム 5 中、R^c は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基、好ましくはメチル又はエチルである。

【 0 0 7 1 】

【 化 1 9 】

スキーム 5:



10

20

30

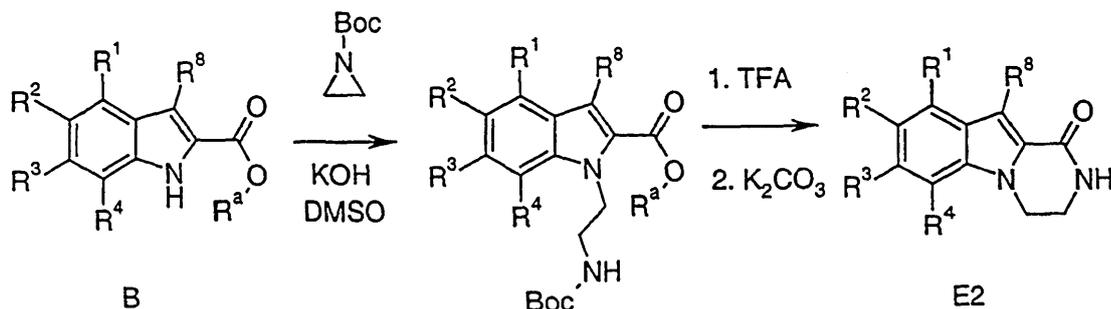
【 0 0 7 2 】

中間体 E 2 はまた、インドール - 2 - カルボキシレート 2 をまず、活性化アミノエタノール誘導体と反応させ（適当な塩基、たとえば K O H を有する適当な溶媒、たとえば D M S O 中、B o c - アジリジン）、次に、塩基（たとえば炭酸カリウム）の存在で B o c 保護基を開裂させ、閉環する方法によって調製することができる。

【 0 0 7 3 】

【 化 2 0 】

スキーム 6



40

50

【0074】

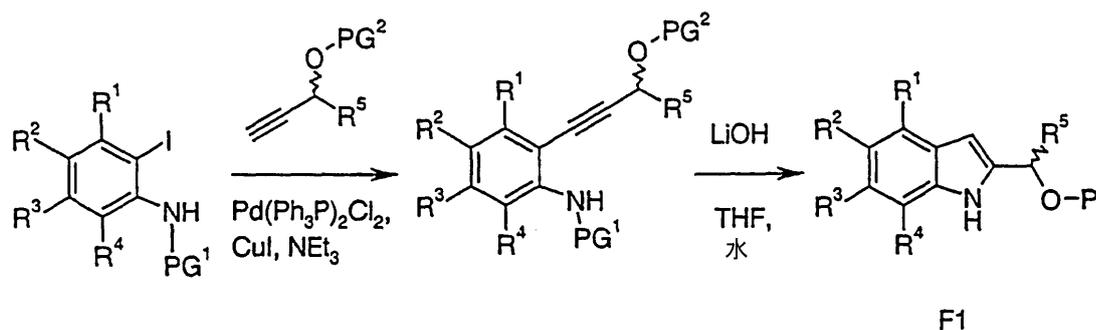
インドール誘導体 F は、保護された *o*-ヨードアニリン（適切な保護基 PG^1 は *N*-メトキシカルボニルである）から出発して、適当に置換され、場合によっては保護されたカルビノール（好ましい保護基はシリルエーテル、特に好ましくは *tert*-ブチル-ジメチルシリルである）との反応によって調製することができる。反応は、適当な溶媒（たとえばトリエチルアミン）中、適当な触媒（たとえば、ビス-トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド及び助触媒としてのヨウ化銅（I））の存在で進行する。中間体を塩基（たとえば THF / 水中 LiOH）で処理してインドール誘導体 F1 を得る（スキーム 7）。

【0075】

10

【化 2 1】

スキーム 7



20

PG^1 又は PG^2 は保護である

【0076】

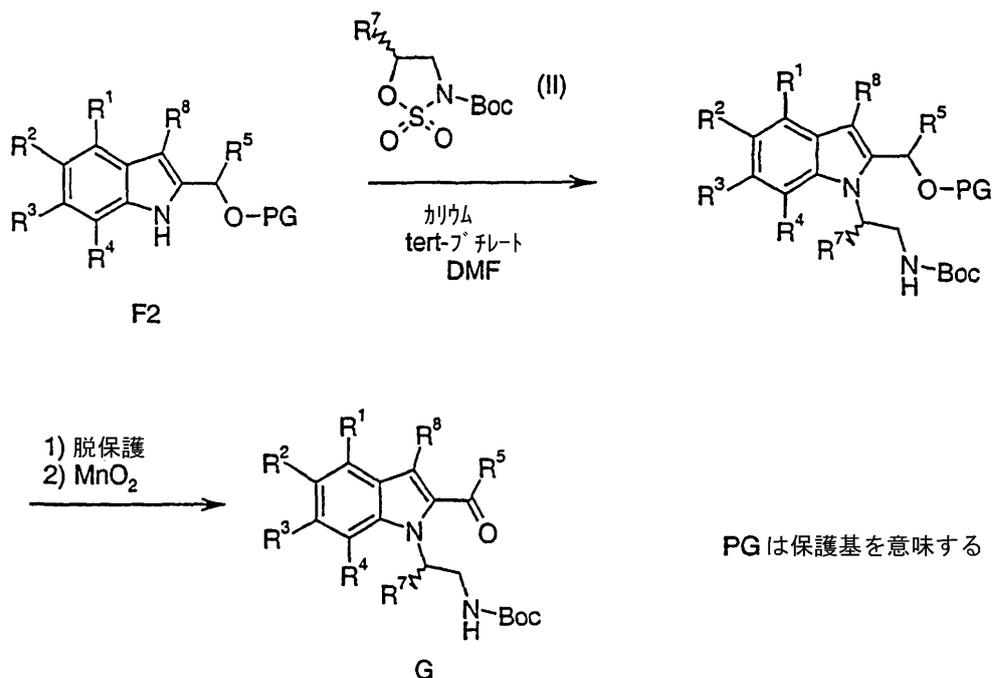
式 G の中間体は、スキーム 8 にしたがって、式 F 2 のインドール誘導体をまず、適当な塩基（たとえば NaH 又はカリウム *tert*-ブチレート）を有する適当な溶媒（たとえば DMF 又は 2-メチル-2-ブタノール）中、これまで知られていない Boc-スルファミデート（II）と反応させ、次に、溶媒（たとえば THF）中でアルコールを脱保護し（たとえばフッ化テトラブチルアンモニウムを用いる）、アルコールを酸化させる（たとえば二酸化マンガンを用いる）方法によって調製することができる。Boc-スルファミデート II の R^7 に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応シーケンスで逆転する（ $> 90\% ee$ ）。

30

【0077】

【化 2 2】

スキーム 8



10

20

30

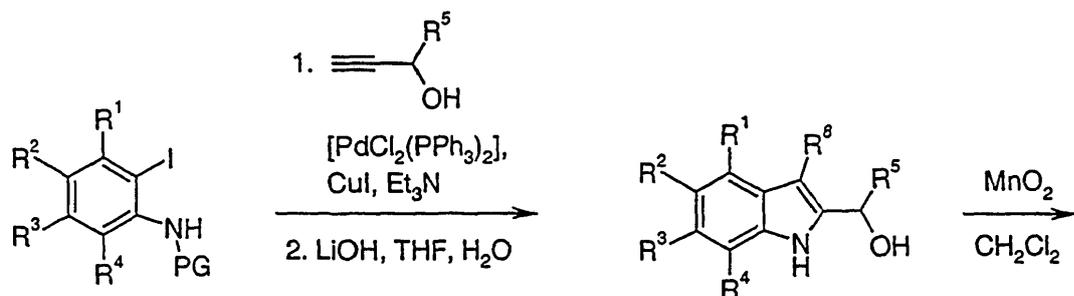
【0078】

インドール誘導体 G はまた、スキーム 9 にしたがって、保護された *o*-ヨードアニリン（適切な保護基 PG¹ は *N*-メトキシカルボニルである）から出発して、適切な溶媒（たとえばトリエチルアミン）中、適切な触媒（たとえば、ビス-トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド及び助触媒としてのヨウ化銅（I））の存在で、プロパルギルアルコール誘導体とで交差カップリング反応させたのち、塩基（たとえば THF / 水中 LiOH）で処理することによって調製することができる。アルコール中間体をたとえば二酸化マンガンを酸化させてインドール誘導体 H を得る。適切な塩基（たとえばカリウム tert-ブチレート又は NaH）を有する適切な溶媒（たとえば DMF 又は 2-メチル-2-ブタノール）中、H を Boc-スルファミデート（II）でアルキル化すると、中間体 G に至る。Boc-スルファミデート II の R⁷ に付いた炭素原子の立体化学構造がこの反応で逆転する（> 90% ee）。

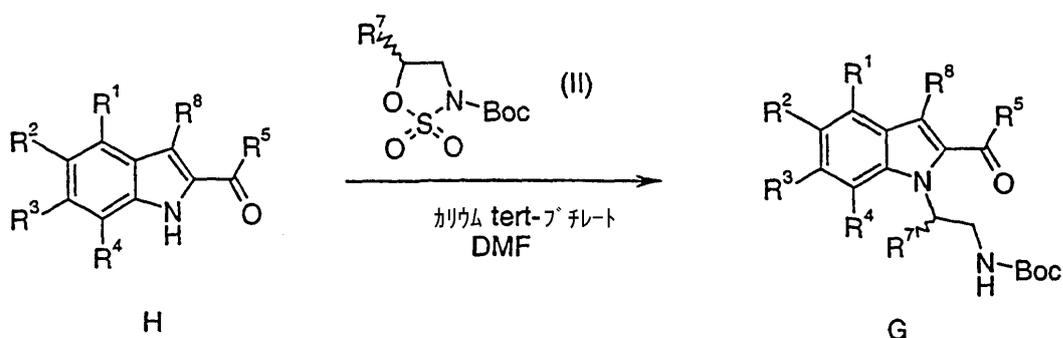
【0079】

【化 23】

スキーム 9



10



20

PGは保護基である

【0080】

式Gのこれらの中間体は、

Boc保護基を開裂させて（たとえばトリフルオロ酢酸を用いる）イミン中間体を得、それを単離せず、水素化リチウムアルミニウムで直接還元してD2をエピマーの分離可能な混合物として得るか、又は

スキーム10に示すように、直接還元アミノ化（たとえば、適当な溶媒、たとえばジクロロメタン中、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム、モレキュラーシーブ及び酢酸を用いる）ののち中間体J1を脱保護（たとえば、ジクロロメタン中トリフルオロ酢酸を用いる）するか

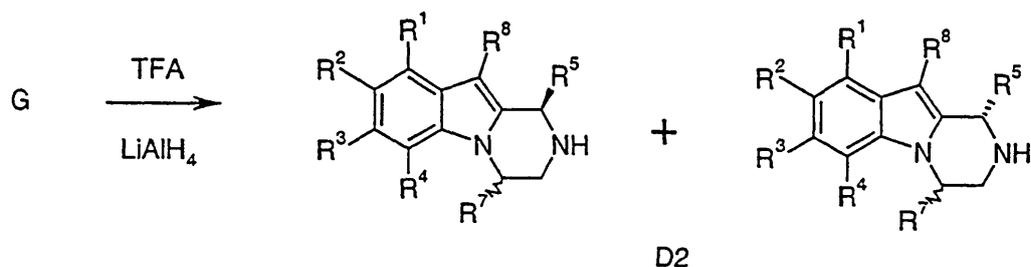
30

のいずれかにより、式D2の化合物へとさらに処理することができる。

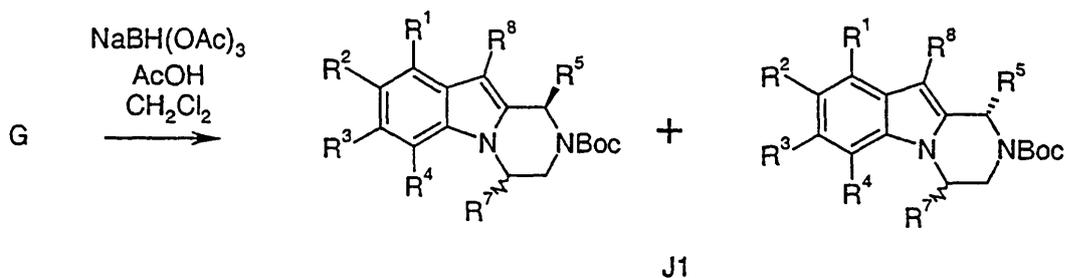
【0081】

【化24】

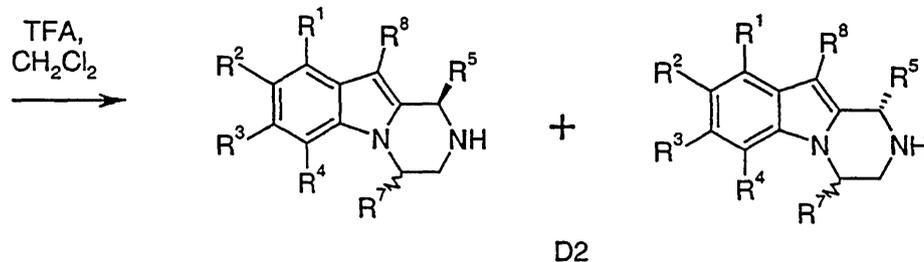
スキーム 10



10



20



30

【0082】

置換基 R⁸ は、スキーム 11 に示すように、テトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール D3 から出発して導入することができる。このためには、D3 のアミン窒素をたとえば tert - ブチルカルバメートとして保護して、化合物 J2 を生成する。これを以下に詳述する。

【0083】

a) フィルスマイヤー反応がアルデヒド K を生じさせ、これを、好ましくはトリフルオロ酢酸中トリエチルシランを用いてテトラヒドロピラジノ [1, 2 - a] インドール D4 に還元する。

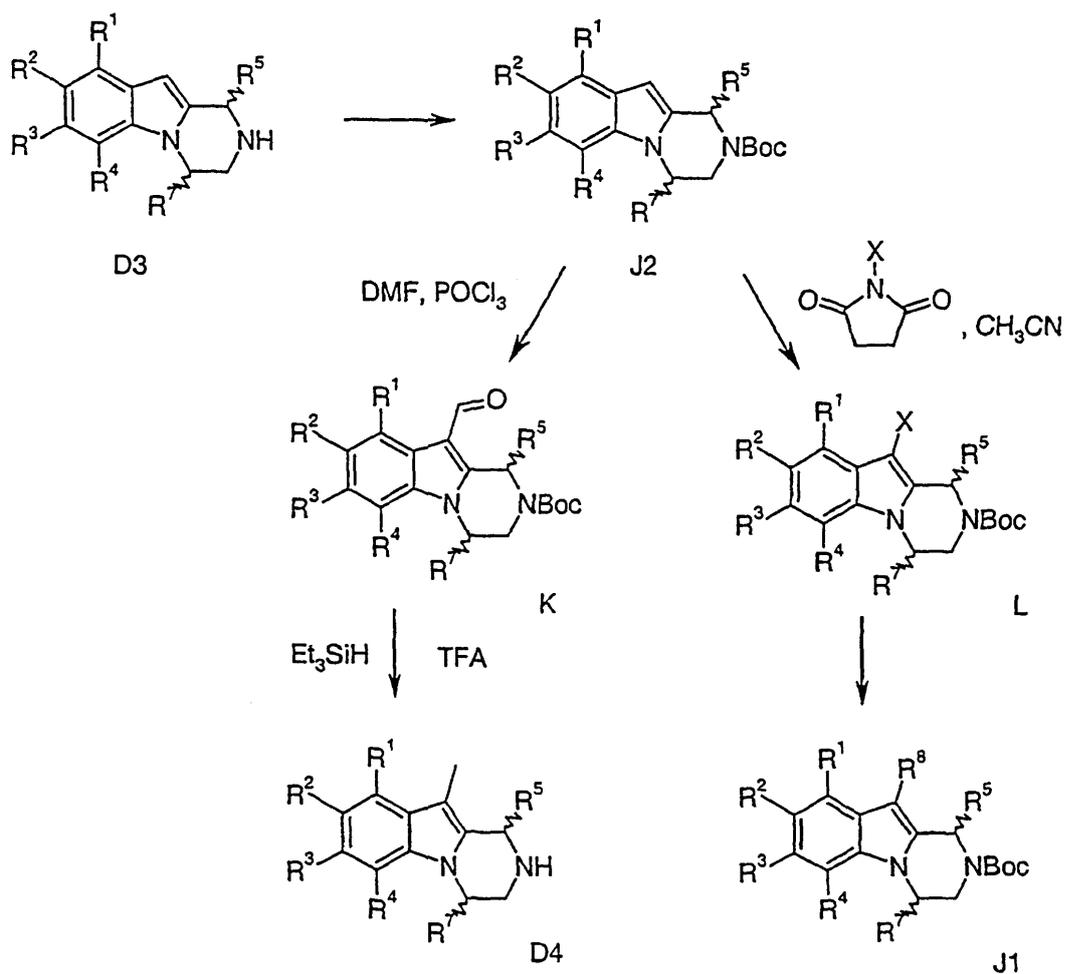
b) ハロゲン化 (好ましくはアセトニトリル中 N - ヨードスクシンイミド又は N - プロモスクシンイミドを用いる) がハロゲン化物 L を生じさせ、これを、当該技術で公知の方法 (たとえば F. Diederich, P. J. Stang (eds.), Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1988) を使用して、交差カップリング反応によって化合物 J1 に転換する。

40

【0084】

【化25】

スキーム 11



10

20

30

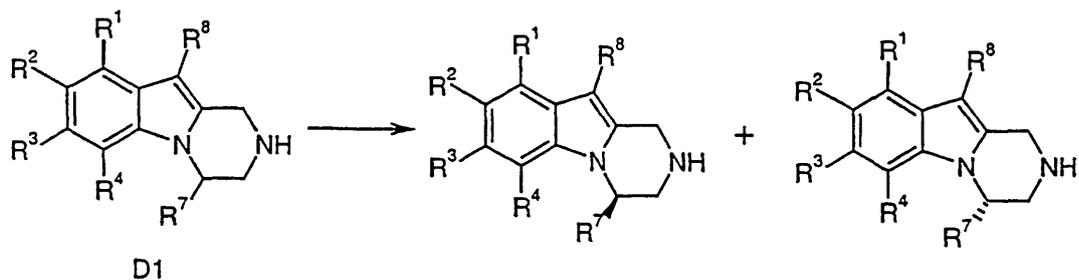
【 0 0 8 5 】

テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドールD1のエナンチオマーは、キラルなスルファミデート(II)を使用することによって、又は、分取キラルHPLCもしくはは適当なキラルな酸を用いる結晶化によるエナンチオマーの分割、ジアステレオマー塩の分割及びこれらの塩からのエナンチオマーの単離によって得ることができる(スキーム12)。テトラヒドロ-ピラジノインドールD1のエナンチオマーに至る代替方法は、たとえば分取キラルHPLCによる前駆体C又はGのエナンチオマーの分割を含む。

【 0 0 8 6 】

【 化 2 6 】

スキーム 12



10

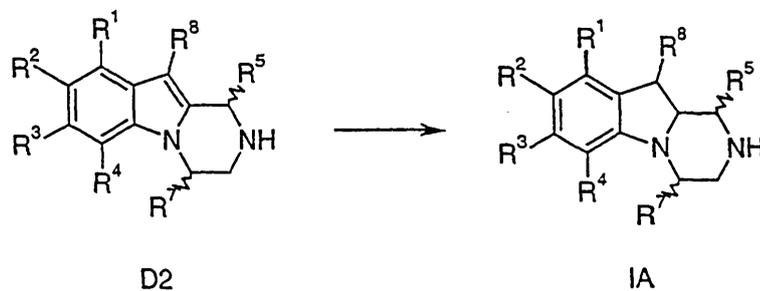
【0087】

式IAのヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールは、式D2の化合物から、適当な溶媒又は溶媒混合物、たとえばTHF/TFA中、適当な還元剤(たとえばNaBH₄)を用いる還元によって調製することができる(スキーム13)。

【0088】

【化27】

スキーム 13



20

30

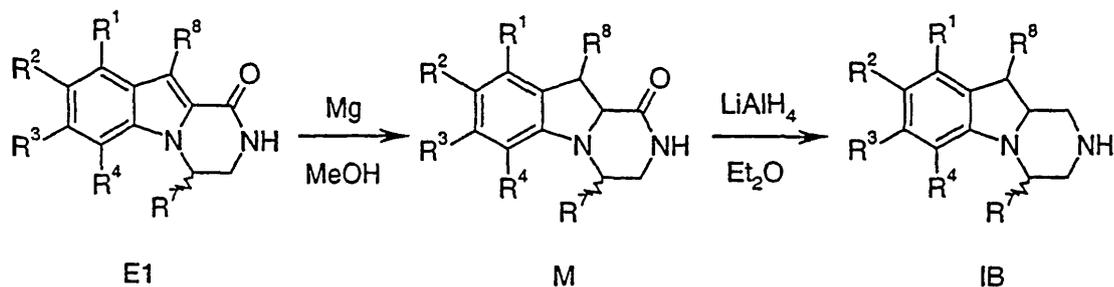
【0089】

式IBのヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールはまた、中間体E1から、インドール基を還元してインドリンアミドMを製造したのち、それを適当な条件、たとえばジエチルエーテル中LiAlH₄で還元する2工程法で調製することができる(スキーム14)。

【0090】

【化28】

スキーム14



40

【0091】

50

ピラジノ-インドール合成に関して記載した方法を許容しない官能基 $R^1 \sim R^4$ は、それを許容するような官能基から、当該技術で公知の方法（たとえば、March, Advanced Organic Chemistry 4th edition 又は Comprehensive Organic Functional Group Transformations, 1995）によって調製することができる。具体的には、保護された臭化物 N から出発して、スキーム 15 で概説する転換を実施する（適当な保護基 PG は、標準的方法によって導入される tert-ブトキシカルボニルである。R は、1 又は 2 個の非干渉置換基である）。

【0092】

a) パラジウム触媒及び補助的な配位子、たとえば 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ビナフチル(BINAP)を使用する、ベンゾフェノンイミンとの交差カップリング反応ならびにその後の水素化反応がアミン P を生じさせたのち、これを酸塩化物 $R^{11}COCl$ (R^{11} = アルキル) でアシル化してアミド Q を製造する。

10

【0093】

b) パラジウム触媒及び補助的な配位子、たとえば 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(dppf)を使用する、シアン化銅との交差カップリング反応がニトリル R を生じさせる。

【0094】

c) THF 中 n-BuLi を用いるリチウム化及び二酸化炭素を用いるその後の処理がカルボン酸 S を生じさせ、それを、

20

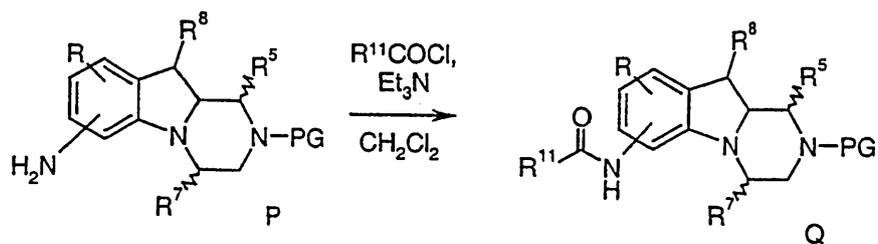
c1) カップリング剤、たとえばベンゾトリアゾル-1-イル-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)及び塩基、たとえば 4-エチルモルホリンの存在でアミン $R^{12}-NH-R^{12}$ (R^{12} = H、アルキル) とでカップリングさせ、

c2) 還元して(たとえば THF 中水素化リチウムアルミニウムを用いて)アルコール U を製造したのち、それをハロゲン化物 $R^{13}X$ (R^{13} = アルキル、アルコキシアルキル、X = 脱離基、たとえば Br、I) でアルキル化してアリールエーテル V を得る。

【0095】

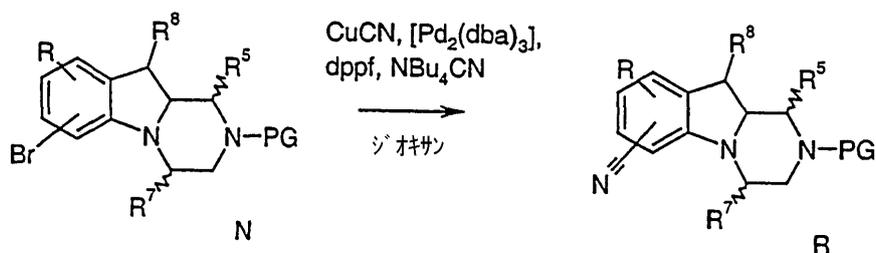
【化29】

スキーム15



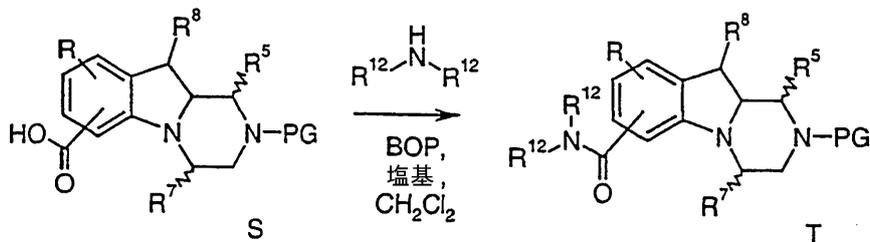
1. $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NH}$,
 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, BINAP,
 NaOtBu , PhCH_3

2. Pd-C, HCOONH_4 ,
 MeOH

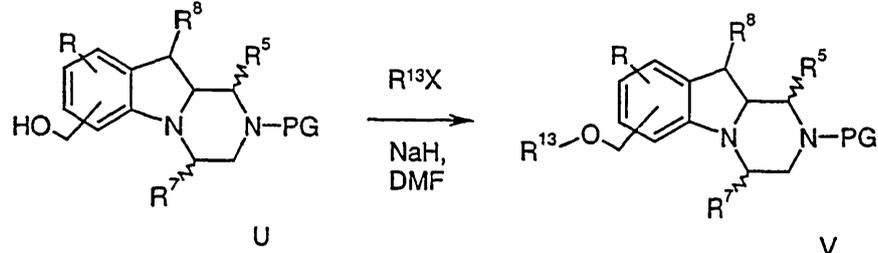


1. n-BuLi,
 THF

2. CO_2



LiAlH_4 ,
 THF



10

20

30

40

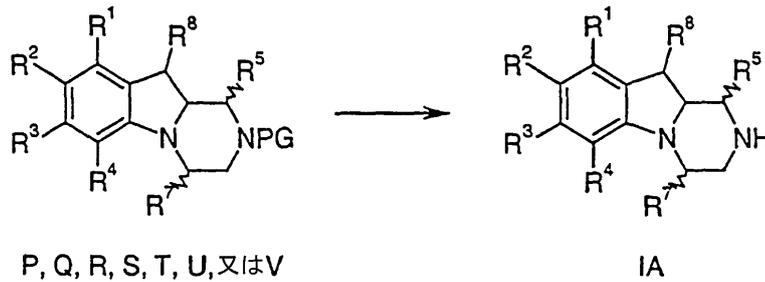
【0096】

化合物P、Q、R、S、T、U又はVの保護基の開裂（PG = Bocの場合、適当な溶媒、たとえば酢酸エチル中、酸、たとえばトリフルオロ酢酸又は塩化水素を用いる）がヘキサヒドロピラジノ[1,2-a]インドールIAを生じさせる（スキーム16）。

【0097】

【化30】

スキーム 16



10

【0098】

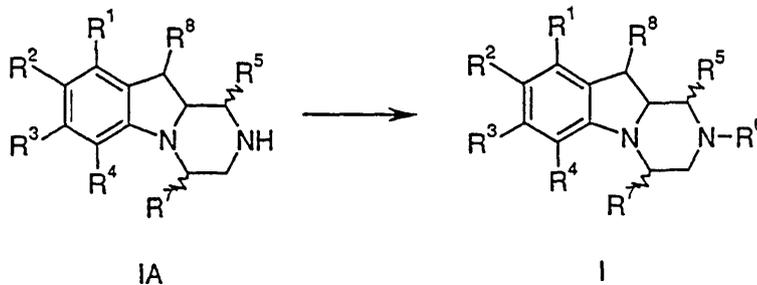
式Iのヘキサヒドロ-ピラジノ[1.2-a]インドールは、式IAの化合物から、当該技術で公知の方法（たとえば、March, Advanced Organic Chemistry, 4th, edition, page 411 ff, 768 ff, 898 ff, 900 ff, 1212 ff.）、たとえばアルキル化反応、マンニッヒ反応、アシル化ののち、還元などによって調製することができる（スキーム17）。

【0099】

【化31】

20

スキーム 17



30

【0100】

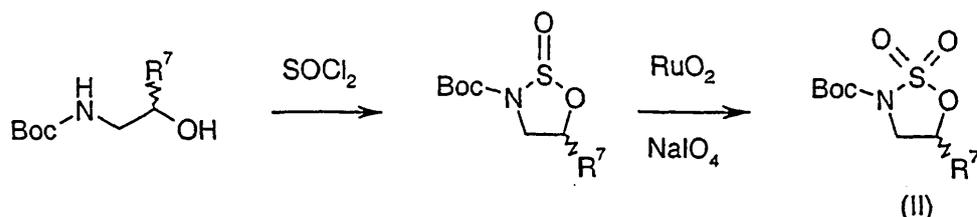
これまで知られていないBoc-スルファミデートIIは、スキーム18にしたがって、適当な溶媒、たとえばTHF又は酢酸エチル中、適当な塩基、たとえばトリエチルアミン又はイミダゾールの存在で、Boc保護されたエタノールアミン誘導体を塩化チオニルで処理し、適当な溶媒（たとえば酢酸エチル）中で中間体を酸化させる（たとえば、メタ過ヨウ素ナトリウム及び酸化ルテニウム（IV）を用いる）ことによって調製することができる。R⁷に付いた炭素原子の立体化学構造はこのシーケンスで変化しないままである（ee > 97%）。R⁷ = ヒドロキシアルキルの場合、ヒドロキシルは、適当な保護基、好ましくはシリルエーテル、もっとも好ましくはジメチル-(1,1,2-トリメチルプロピル)-シラニルオキシメチルエーテルで保護される。ジメチル-(1,1,2-トリメチルプロピル)-シラニルオキシメチルエーテルは、好ましくは、中間体C又はE1をテトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドールD1に転換する間に、水素化リチウムアルミニウムとの反応によって脱保護される。

40

【0101】

【化32】

スキーム 18:



10

【0102】

式(I)の化合物は、5-HT₂受容体機能と関連する障害の治療(予防治療を含む)で使用することができる。これらの化合物は、受容体作動薬又は拮抗薬として作用することができる。好ましくは、これらの化合物は、5-HT_{2B}及び/又は5-HT_{2C}受容体機能と関連する障害の治療(予防治療を含む)で使用することができる。好ましくは、これらの化合物は、5-HT_{2C}作動薬が求められる障害の治療(予防治療を含む)に使用することができる。

【0103】

式(I)の化合物は、中枢神経障害、たとえばうつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癮、肥満、過食症、神経性食欲不振又は月経前緊張症、たとえば外傷、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性CNS疾患、たとえば脳炎又は髄膜炎による中枢神経系の損傷、心臓血管障害、たとえば血栓症、胃腸障害、たとえば胃腸運動機能不全、尿崩症ならびに睡眠無呼吸症の治療又は予防に使用することができる。

20

【0104】

本発明のさらなる態様は、治療活性物質として使用するための式Iの化合物である。

30

【0105】

本発明のもう一つの態様によると、中枢神経系の障害、中枢神経系の損傷、心臓血管障害、胃腸障害、尿崩症、II型糖尿病及び睡眠無呼吸症の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式(I)の化合物の使用が提供される。

【0106】

本発明の好ましい態様によると、中枢神経系の障害は、うつ症、非定型うつ症、双極性障害、不安障害、強迫障害、社会恐怖症もしくはパニック状態、睡眠障害、性機能不全、精神病、精神分裂病、片頭痛及び頭部の痛みもしくは他の痛みを伴う他の症状、頭蓋内圧上昇、てんかん、人格障害、年齢関連の行動障害、痴呆に伴う行動障害、器質性精神障害、小児期における精神障害、攻撃性、年齢関連の記憶障害、慢性疲労症候群、薬物及びアルコール常用癮、肥満、過食症、神経性食欲不振及び月経前緊張症から選択される。

40

【0107】

本発明の好ましい態様によると、中枢神経系の損傷は、トラウマ(外傷)、発作、神経変性疾患又は毒性もしくは感染性CNS疾患による損傷であり、特に、毒性もしくは感染性CNS疾患は脳炎又は髄膜炎である。

【0108】

本発明のさらなる好ましい実施態様は、心臓血管障害が血栓症である、上述した使用である。

【0109】

同じく好ましいものは、胃腸障害が胃腸運動機能不全である、式Iの化合物の上述した使

50

用である。

【0110】

さらに好ましいものは、糖尿病、特にII型糖尿病の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【0111】

特に好ましいものは、肥満の治療のための式Iの化合物を含む薬の製造における式Iの化合物の使用である。

【0112】

さらに好ましいものは、上述した障害のいずれかを治療する方法であって、当該治療を要する患者に対し、式(I)の化合物の有効量を投与することを含む方法である。同じく好ましいものは、前記治療が予防治療である、前述した使用又は方法である。

10

【0113】

本発明のさらなる好ましい実施態様は、 $R^1 \sim R^8$ が前記のとおりであり、 R^b がアルキルであり、PGが保護基を意味する式Iの化合物の調製方法であって、以下の工程のいずれか一つを含む方法である。

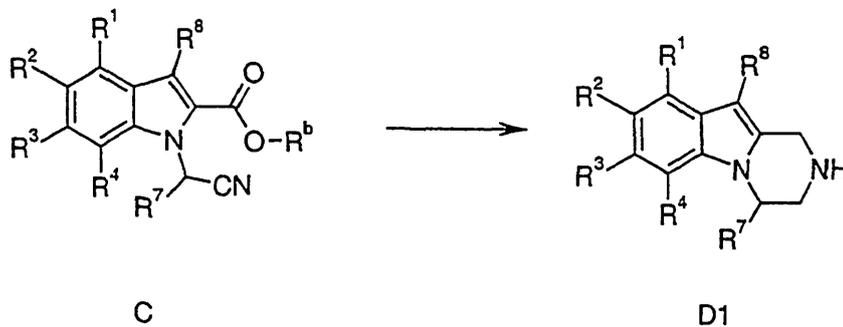
【0114】

a) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウムの存在で式Cの化合物を反応させることによって式D1の化合物を調製する工程

【0115】

【化33】

20



30

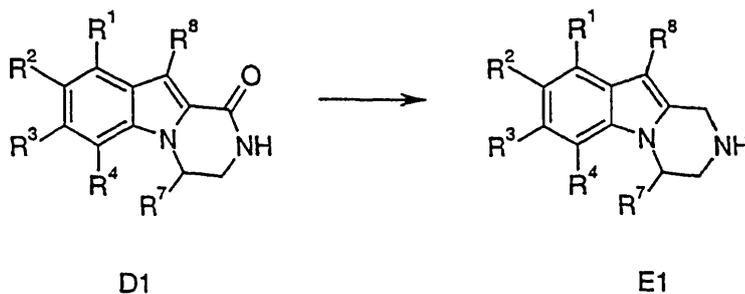
【0116】

又は

b) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウム又はボラン - ジメチルスルフィド錯体の存在で式D1の化合物を反応させることによって式E1の化合物を調製する工程

【0117】

【化34】



40

【0118】

又は

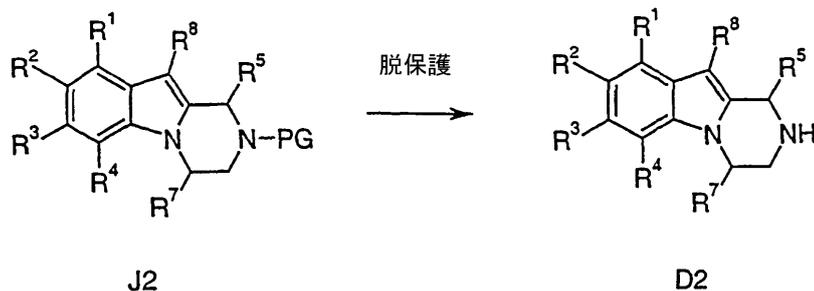
c) 式J2の化合物を脱保護することによって式D2の化合物を調製する工程。特に好ましい保護基(PG)は、N-PGがカルバメート又はアミド基を意味するものである。好

50

ましい実施態様では、脱保護は、以下のように実施することができる。PGがBocに等しい式J2の化合物を室温でジクロロメタンとトリフルオロ酢酸との混合物で脱保護する。

【0119】

【化35】



10

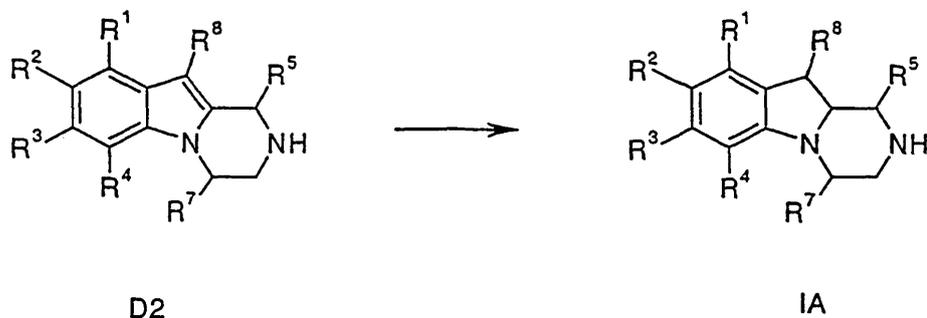
【0120】

又は

d) テトラヒドロフランとトリフルオロ酢酸との混合物中、還元剤の存在、特に好ましくはホウ水素化ナトリウムの存在で式D2の化合物を反応させることによって式IAの化合物を調製する工程

【0121】

【化36】



30

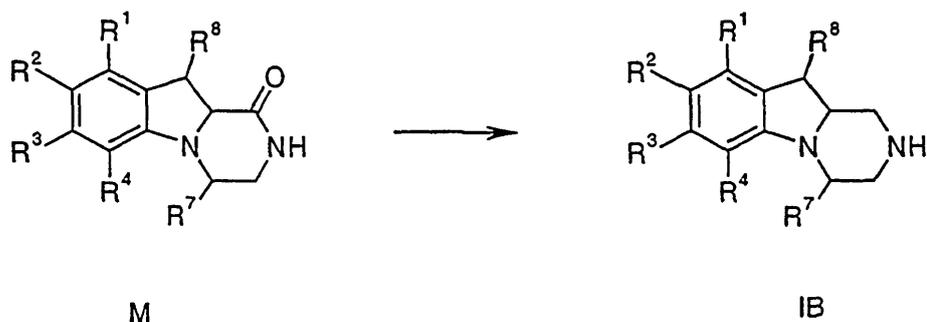
【0122】

又は

e) 還元剤の存在、特に好ましくは水素化リチウムアルミニウムの存在で式Mの化合物を反応させることによって式IBの化合物を調製する工程

【0123】

【化37】



40

【0124】

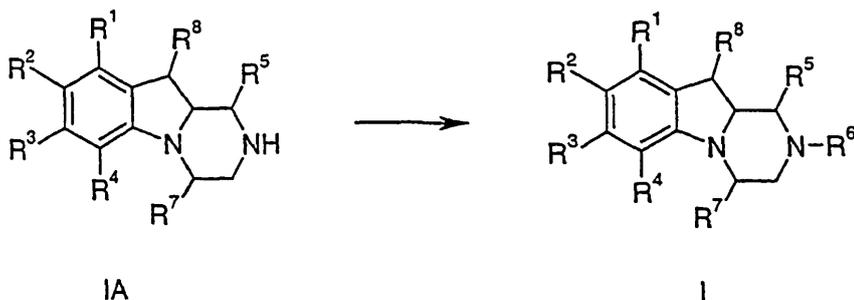
又は

f) アルキル化又はアシル化剤の存在で式IAの化合物を反応させ、アシル化の場合には後で還元工程を実施することによって式Iの化合物を調製する工程

【0125】

50

【化38】



10

【0126】

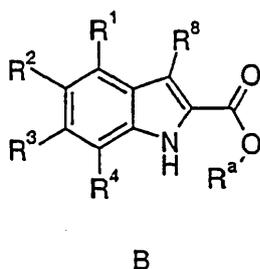
アルキル化剤とは、アルキル又はシクロアルキル - ハロゲン化物、官能化アルキルハロゲン化物、たとえばヒドロキシアルキルハロゲン化物、カルバモイルハロゲン化物、アルコキシカルボニルハロゲン化物、アリーロキシカルボニルアルキルハロゲン化物もしくはヘテロシクリルアルキルハロゲン化物又はそれぞれの、ハロゲン化物ではなくメシレート、トシレートもしくはトリフレートをいう。アルキル化剤の例は、2 - (プロモエトキシ) - tert - ブチル - ジメチルシラン、メチルプロモアセテート及び2 - プロモアセトアミドである。アシル化剤とは、アルキルもしくはシクロアルキル - カルボン酸、ヘテロシクリルカルボン酸又はヘテロシクリルアルキルカルボン酸の活性化誘導体（たとえば酸塩化物）をいう。アシル化剤の例は、塩化アセチル及びシクロプロピルカルボン酸塩化物である。又は

20

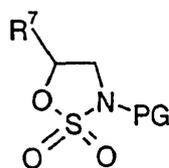
g) PGが保護基、好ましくはtert - ブトキシカルボニル (Boc) である式 (II) の化合物の存在で、R^aがアルキルである式Bの化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

【0127】

【化39】



30



40

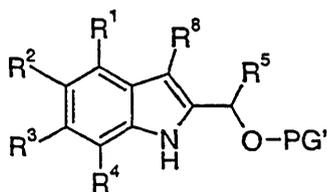
【0128】

又は

h) 前記式 (II) の化合物の存在で式F2の化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

【0129】

【化40】



F2

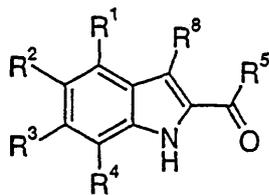
【0130】

(式中、PG は、水素又はOH保護基、好ましくはトリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセチル、メトキシメチル又は2-テトラヒドロピラニルである) 10
又は

i) 前記式(II)の化合物の存在で式Hの化合物を反応させることによって式Iの化合物を調製する工程

【0131】

【化41】



H

20

【0132】

本発明のもう一つの好ましい態様は、以下の中間体である。

(R)-9-プロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、

(S)-9-プロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、 30

(4R)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール、及び

(4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール

【0133】

特に好ましい中間体は、

(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

(RS)-5-エチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル 40

2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

(R)-5-[ジメチル-(1,1,2-トリメチル-プロピル)-シラニルオキシメチル]-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

である。

【0134】

本発明のさらなる態様によると、式(I)の化合物を薬学的に許容しうる担体又は賦形剤(添加物)と組み合わせて含む医薬組成物及び式(I)の化合物を薬学的に許容しうる担体又は添加物と組み合わせることを含む当該組成物の製造方法が提供される。 50

【0135】

本発明のさらなる態様は、治療有効量のリパーゼ阻害薬をさらに含む上記医薬組成物である。特に好ましいものは、リパーゼ阻害薬がオルリスタットである上記医薬組成物である。

【0136】

本発明のさらなる態様によると、肥満治療を要するヒトにおける肥満を治療する方法であって、治療有効量の式Iの化合物及び治療有効量のリパーゼ阻害薬、特に好ましくはオルリスタットをヒトに投与することを含む方法が提供される。同じく本発明の主題は、投与が同時、別々又は連続的である前述の方法である。

【0137】

本発明のさらに好ましい実施態様は、リパーゼ阻害薬、特に好ましくはオルリスタットによる治療をも受けている患者における肥満の治療及び予防のための薬の製造における式Iの化合物の使用である。

10

【0138】

上記方法を実施して、本発明の化合物を遊離塩基の形態又は酸付加塩として得ることができる。本発明の化合物が酸付加塩として得られるならば、遊離塩基は、その酸付加塩の溶液を塩基化することによって得ることができる。逆に、方法の生成物が遊離塩基であるならば、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の手法にしたがって、遊離塩基を適当な有機溶媒に溶解し、その溶液を酸で処理することによって酸付加塩、特に薬学的に許容しうる酸付加塩を得ることができる。

20

【0139】

本発明の組成物は、一以上の薬学的に許容しうる担体を使用して、従来の方法で処方することができる。たとえば、本発明の活性化合物は、経口、口内、鼻内、非経口（たとえば静脈内、筋肉内又は皮下）経皮又は直腸投与のための処方することもできるし、吸入又は通気による投与に適した形態に処方することもできる。

【0140】

経口用途の場合、医薬組成物は、たとえば、薬学的に許容しうる賦形剤、たとえば結合剤（たとえば予めゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、充填剤（たとえばラクトース、微晶質セルロース又はリン酸カルシウム）、潤滑剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク又はシリカ）、崩壊剤（たとえばジャガイモデンプン又はナトリウムデンプングリコレート）又は湿潤剤（たとえばラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来手段によって調製される錠剤又はカプセルの形態をとることができる。錠剤は、当該技術で周知の方法によって被覆することができる。経口投与のための液状製剤は、たとえば、溶液、シロップ又は懸濁液の形態をとることもできるし、使用前に水又は他の適当なビヒクルとで構成される乾燥生成物として提示されることもできる。このような液状製剤は、薬学的に許容しうる賦形剤、たとえば沈殿防止剤（たとえばソルビトールシロップ、メチルセルロース又は水素化食用油）、乳化剤（たとえばレシチン又はアラビアゴム）、非水性ビヒクル（たとえばアーモンド油、油状エステル又はエチルアルコール）及び防腐剤（たとえばメチル又はプロピル p - ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸）を用いて従来の手段によって調製することができる。

30

40

【0141】

口内投与の場合、組成物は、従来の方法で処方された錠剤又はロゼンジの形態をとることができる。

【0142】

本発明の活性化合物は、従来のカテーテル技術又は輸液の使用をはじめとする注入によって非経口投与するために処方することもできる。注入のための処方物は、1回服用量形態、たとえばアンプル又は防腐剤を添加した複数回服用容器として提示することができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又は乳濁液のような形態をとることができ、処方のための薬剤、たとえば沈殿防止剤、安定剤及び/又は分散剤を含有すること

50

ができる。

【0143】

あるいはまた、活性成分は、使用前に適当なビヒクル、たとえば発熱因子を含まない水とで再構成される粉末形態にあることもできる。

【0144】

本発明の活性化合物はまた、直腸組成物、たとえば従来の座剤基材、たとえばココアバター又は他のグリセリドを含有する座剤又は停留浣腸に処方することもできる。

【0145】

鼻内投与又は吸入による投与の場合、本発明の活性化合物は、好都合には、患者が絞る、又は圧送するポンプスプレー容器から溶液又は懸濁液の形態で又は適当な推進剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスを用いて加圧容器又は噴霧器からのエアロゾルスプレーとして送り出される。加圧エアロゾルの場合、1回の服用量は、一定量を送り出す弁を設けることによって決定することができる。加圧容器又は噴霧器は、活性化合物の溶液又は懸濁液を含有することができる。吸入器又は吹入れ器で使用するためのカプセル及びカートリッジ（たとえばゼラチン製）は、本発明の化合物と適当な粉末基材、たとえばラクトース又はデンプンとの粉末混合物を含有させて処方することができる。

10

【0146】

上述した症状（たとえば肥満）の治療のための平均的な成人への経口、非経口又は口内投与のための本発明の活性化合物の提案される用量は、たとえば1日1～4回投与することができる1回服用量あたり活性成分0.1～500mgである。

20

【0147】

以下の例を参照しながら本発明を詳細に説明する。本発明が例として説明されるだけであり、本発明の範囲を逸することなく詳細の変更を加えてもよいことが理解されよう。

【0148】

検定手順

1. セロトニン受容体への結合

セロトニン受容体への式(I)の化合物の結合を標準的方法によってインビトロで測定した。以下に記す検定にしたがって調製物を調査した。

【0149】

方法(a)

5-HT_{2C}受容体への結合の場合には、5-HT_{2C}受容体を[³H]-5-HTで放射能標識した。D. Hoyer、G. Engel及びH. O. Kalkmanの手法European J. Pharmacol., 1985, 118, 13-23にしたがって、CHO細胞系における5-HT_{2C}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

30

【0150】

方法(b)

5-HT_{2B}受容体への結合の場合には、5-HT_{2B}受容体を[³H]-5-HTで放射能標識した。K. Schmuck、C. Ullmer、P. Engels及びH. Lubbertの手法FEBS Lett., 1994, 342, 85-90にしたがって、CHO細胞系におけるヒト5-HT_{2B}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

40

【0151】

方法(c)

5-HT_{2A}受容体への結合の場合には、5-HT_{2A}受容体を[¹²⁵I]-DOIで放射能標識した。D. J. McKenna及びS. J. Peroutka, J. Neurosci., 1989, 9, 3482-90の手法にしたがって、CHO細胞系における5-HT_{2A}受容体に対する化合物の親和性を測定した。

【0152】

50

このようにして測定した例の化合物の活性を表 1 に示す。

【 0 1 5 3 】

【 表 1 】

表 1

化合物	方法 (a) Ki (2C)	方法 (b) Ki (2B)	方法 (c) Ki (2A)
例 3	26 nM	110	230

10

【 0 1 5 4 】

上記式 I の好ましい化合物は 1 0 0 0 0 n M 未満の K i (2 C) 値を有し、特に好ましい化合物は 1 0 0 0 n M 未満の K i (2 C) 値を有し、特に好ましい化合物は 1 0 0 n M 未満の K i (2 C) 値を有する。もっとも好ましい化合物は 3 0 n M 未満の K i (2 C) 値を有する。

【 0 1 5 5 】

2 . 官能性

F L I P R (F l u o r i m e t r i c I m a g i n g P l a t e R e a d e r) を使用して式 (I) の化合物の官能性を検定した。ヒト 5 - H T _{2c} 又はヒト 5 - H T _{2A} 受容体を発現する C H O 細胞をカウントし、試験前日に標準の 9 6 ウェルマイクロタイタプレートで培養して集密的細胞単層を得た。そして、細胞をカルシウム感受性染料 F l u o - 3 - A M で染料添加した。自動化細胞洗浄機を使用して、組み込まれなかった染料を除去して、総量 1 0 0 μ l / ウェルの検定緩衝剤 (2 0 m M H e p e s 及び 2 . 5 m M プロベネシドを含有するハックス平衡塩類溶液) を残した。蛍光計測の間、薬物 (検定緩衝剤 5 0 μ l に溶解) を 7 0 μ l / s e c の速度で F L I P R 9 6 ウェルプレートの各ウェルに加えた。1 秒間隔で計測値を記録し、最大蛍光信号を計測し (薬物添加から約 1 0 ~ 1 5 秒後) 、 1 0 μ M 5 - H T によって生じた応答 (1 0 0 % と定義) と比較し、それに対する応答の割合 (相対効力) として表した。G r a p h p a d P r i s m (G r a p h S o f t w a r e 社) を使用して用量反応曲線を構成した。

20

30

【 0 1 5 6 】

【 表 2 】

表 2

化合物	h5-HT _{2c} EC ₅₀ 相対 (nM) 効力(%)	h5-HT _{2A} EC ₅₀ 相対 (nM) 効力(%)	h5-HT _{2B} EC ₅₀ 相対 (nM) 効力(%)
例 8	0.4 nM 97%	19 nM 60%	3.4 nM 62%

40

【 0 1 5 7 】

式 (I) の化合物は、 1 0 , 0 0 0 ~ 0 . 0 1 n M の範囲の h 5 - H T _{2c} 受容体で活性を示した。

【 0 1 5 8 】

上記式 I の好ましい化合物は、 1 0 0 0 0 n M 未満の h 5 - H T _{2c} 受容体で活性を示し、特に好ましい化合物は 1 0 0 0 n M 未満、特に好ましい化合物は 1 0 0 n M 未満で活性を示した。もっとも好ましい化合物は、 3 0 n M 未満の h 5 - H T _{2c} 受容体で活性を示した。

【 0 1 5 9 】

50

3. 効力

特定の症候を誘発する能力に関して5-HT_{2c}作動薬の効力を評価した。

【0160】

5-HT_{2c}症候群は、ラットにおける三つの特異的行動を誘発するその能力を通して5-HT_{2c}作動薬のインビボ効力を評価するための速やかなスクリーニング法である。ラットには、陽性対照(mCPP)、試験化合物又はビヒクルを皮下又は経口的に投与した。ラットをオープンベンチで通常30、60及び189分間観察し、症候群の程度を、症候群を構成する3種の特異的行動である扇形開脚、背を丸める姿勢及び後方突進の存在及び重度に依存する0~3の等級で2分間評価した。Kruskal-Wallis分散分析を使用したのち適切な事後試験によってデータを解析した。Excelバージョン7.0 (Microsoft社)及びStatisticaバージョン5.0 (Statsoft社)を使用してすべての統計的分析を実施した。

10

【0161】

このようにして測定した例の活性は、化合物が、1mg/kg用量の皮下投与後、有意な薬理学的効力を少なくとも180分維持することを示した。

【0162】

4. 摂餌行動の規制

次のように、餌不足のラットにおける食物消費を評価することにより、摂餌行動を規制する能力に関して式(1)の化合物のインビボ活性を検定した。

【0163】

急性投与ののち、試験化合物を評価した。各研究は、対象間設計(通常n=8)を使用し、試験薬剤の服用の効果をビヒクル及び陽性対象の効果と比較した。

20

【0164】

通常、食欲抑制薬d-フェンフルラミンが陽性対照として作用した。投薬経路、薬の量及び注入-試験間隔は、使用した化合物に依存して異なった。粉末化ラボ餌と水とを1:2の比で加え、滑らかな稠度まで混合することによって製造した味の良い湿粉餌を120mlガラス瓶に入れて1日60分間提示した。各期間の前後に計量することによって摂餌を計測した。こぼれた分をすべて集めるように注意した。ラットを湿粉餌に10日間ならした。投薬ののち、ラットに湿粉餌を消費させた。所定の時点(通常、投与から1、2及び4時間後)で食物消費を検定した。食物摂取データを、対象間因子として薬物を用いる一方向分散分析(ANOVA)に処した。どの処理手段が対照手段と有意に異なるのかを評価するため、Dunnett試験の実施によって有意な主効果を追跡調査した。Statistica Softwareバージョン5.0 (Statsoft社)及びMicrosoft Excel 7.0 (Microsoft社)を使用してすべての統計的分析を実施した。

30

【0165】

このようにして測定した例の活性は、化合物が、1mg/kg用量の皮下投与後3時間、有意な摂餌減退を維持することを示した。

【0166】

例

40

例1

(2S, 10aR)及び(2R, 10aR)-2-(9-プロモ-3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドル-2-イル)-シクロブタノンの混合物

(10aR)-9-プロモ-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドール(0.10g、0.39mmol)をメタノール(1.5ml)に懸濁させた。メタノール(0.5ml)中[1-シクロブテン-1,2-ジイルビス(オキシ)]ビス[トリメチル-シラン(0.10g、0.43mmol)の溶液を加え、混合物を1d攪拌し、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール99:1)を実施して目的生成物を得た(78mg、61%)。MS

50

: m / e = 3 2 1 . 3 (M ⁺)

【 0 1 6 7 】

例 2

(2 S , 1 0 a S) 及び (2 R , 1 0 a S) - 2 - (9 - ブロモ - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 2 - イル) - シクロブタノンの混合物

例 1 の一般的方法にしたがって、(1 0 a S) - 9 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び [1 - シクロブテン - 1 , 2 - ジイルビス (オキシ)] ビス [トリメチル - シランから標記化合物、MS : m / e = 3 2 1 . 3 (M ⁺) を調製した。

10

【 0 1 6 8 】

例 3

(1 0 a R) - 3 - (9 - ブロモ - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 2 - イルメチル) - オキサゾリジン - 2 - オン

(1 0 a R) - 9 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (0 . 1 0 g 、 0 . 3 9 m m o l) 及び 2 - オキサゾリジノン (3 4 m g 、 0 . 4 3 m m o l) をジクロロメタン (5 m l) に溶解した。ホルムアルデヒド (3 6 . 5 % 水溶液 3 2 μ l) を加え、溶液を室温で 3 時間攪拌した。M g S O ₄ で乾燥させたのち溶媒を除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル 3 : 1) を実施して目的生成物を得た (1 1 4 m g 、 8 2 %) 。 MS : m / e = 3 5 2 . 3 (M + H ⁺)

20

【 0 1 6 9 】

例 4

(1 0 a S) - 3 - (9 - ブロモ - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 2 - イルメチル) - オキサゾリジン - 2 - オン

例 3 の一般的方法にしたがって、(1 0 a S) - 9 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び 2 - オキサゾリジノンから標記化合物、MS : m / e = 3 5 2 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 1 7 0 】

例 5

(1 0 a R) - 2 - (9 - ブロモ - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 2 - イル) - エタノール

(1 0 a R) - 9 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (0 . 1 0 g 、 0 . 3 9 m m o l) 及び 2 - (ブロモエトキシ) - t e r t - ブチル - ジメチルシラン (8 8 m g 、 0 . 3 9 m m o l) をアセトニトリル (2 m l) に溶解した。炭酸カリウム (6 3 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を加え、溶液を攪拌しながら 2 d 煮沸した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンとブラインとに分配した。有機相を溜め、M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2) を実施して中間体シリル保護されたアルコールを得た (1 2 4 m g 、 7 6 %) 。 MS : m / e = 4 1 3 . 3 (M + H ⁺)

30

40

【 0 1 7 1 】

この中間体をエタノール (3 m l) と塩酸 (濃縮、0 . 1 m l) との混合物に溶解し、室温で 2 0 時間攪拌した。溶媒を除去したのち、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとに分配した。有機相を溜め、M g S O ₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (酢酸エチル) を実施して目的生成物を得た (5 0 m g 、 5 8 %) 。 MS : m / e = 2 9 7 . 2 (M + H ⁺)

【 0 1 7 2 】

例 6

(1 0 a R) - (9 - ブロモ - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 2 - イル) - 酢酸メチルエステル

50

(10 a R) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (0.07 g、0.27 mmol) 及び ブロモ酢酸メチル (43 mg、0.27 mmol) をアセトニトリル (2 ml) に溶解した。炭酸カリウム (44 mg、0.32 mmol) を加え、溶液を攪拌しながら 15 時間煮沸した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタンとブラインとに分配した。有機相を溜め、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 98 : 2) を実施して (10 a R) - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - イル) - 酢酸メチルエステルを得た (57 mg、63%)。MS : m / e = 325.2 (M + H⁺)

【 0173 】

10

例 7

(10 a R) - 2 - (9 - ブロモ - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - イル) - アセトアミド

例 6 の一般的方法にしたがって、(10 a R) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール及び 2 - ブロモアセトアミドから標記化合物、MS : m / e = 310.1 (M + H⁺) を調製した。

【 0174 】

例 8

(4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

20

例 9 に記載のようにして化合物 8 を調製した。MS : m / e = 222.1 (M⁺)、² _D = -73.2

【 0175 】

例 9

(4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

(4 R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (0.180 g、0.816 mmol) をテトラヒドロフラン / トリフルオロ酢酸混合物 (1 : 2、7.5 ml) に溶解し、0 に冷却した。ホウ水素化ナトリウム (62 mg、1.63 mmol) を加え、溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を NaOH 水溶液に注加し、pH 14 に塩基性化し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を溜め、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 : 1) を実施して (4 R, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (81 mg、45%) 及び (4 R, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (17 mg、9%) を得た。

30

【 0176 】

例 10

(4 S, 10 a S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

40

例 11 に記載のようにして化合物 10 を調製した。MS : m / e = 222.1 (M⁺)、² _D = +73.4

【 0177 】

例 11

(4 S, 10 a R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

(4 S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (0.152 g、0.689 mmol) をテトラヒドロフラン / トリフルオロ酢酸混合物 (1 : 2、7.5 ml) に溶解し、0 に冷却した。ホウ水素化ナトリ

50

ウム (52 mg、1.38 mmol) を加え、溶液を2時間攪拌した。反応混合物をNaOH水溶液に注加し (pH 14にした)、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を溜め、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール9:1) を実施して (4S, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (113 mg、74%) 及び (4S, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (12 mg、8%) を得た。

【0178】

中間体

10

(10aR) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール及び (10aS) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

水素化ナトリウム (4.0 g、92 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁させ、ジメチルホルムアミド (70 ml) 中4 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (16.4 g、61 mmol) の溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、0 に冷却したのち、クロロアセトニトリル (7.7 ml、122 mmol) を加えた。室温で1時間後、混合物を氷/水混合物 (800 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (酢酸エチル/n - ヘキサン4:1) を実施して4 - ブロモ - 1 - シアノメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (13.4 g、71%) を無色の固体として得た。MS: m/e = 306.0 (M⁺)

20

【0179】

水素化リチウムアルミニウム (4.0 g、106 mmol) をジエチルエーテル (600 ml) に懸濁させ、4 - ブロモ - 1 - シアノメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (13.0 g、42 mmol) を少しずつ加えた。この混合物を15時間煮沸し、室温まで冷まし、酒石酸カリウムナトリウム飽和溶液に加えた。ろ過ケーキを酢酸エチルで徹底的に洗浄したのち、Celite (登録商標) に通して固体を除去した。ろ液の相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール95:5) を実施して9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (3.6 g、34%) を無色の固体として得た。MS: m/e = 250.0 (M⁺)

30

【0180】

9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (3.5 g、13.9 mmol) をTHF (15 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (30 ml) に溶解し、0 に冷却した。ホウ水素化ナトリウム (1 g、27.9 mmol) を少しずつ加え、混合物を室温で90分間攪拌し、氷/水混合物 (150 ml) に加えた。水酸化ナトリウム溶液 (28%、35 ml) を加えて混合物を塩基性にしたのち、ジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/アンモニア180:10:1) を実施して9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (2.4 g、68%) を黄色がかった固体として得た。MS: m/e = 252.0 (M⁺)

40

【0181】

9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (4.8 g、18.8 mmol) をエタノール (42 ml) に溶解し、分取Chiralpak AD (登録商標) カラムでヘプタン/エタノール (95:5) を溶離剤として用いるクロマトグラフィーによってエナンチオマーに分割した。溶媒を蒸発させた

50

のち、

(10 a S) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (2.3 g、48%) $^{20}_D = -56.5$ 、及び (10 a R) - 9 - ブロモ - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (2.2 g、46%) $^{20}_D = +49.0$

を得た。

【0182】

中間体

(4 R) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール及び (4 S) - 7 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

水素化ナトリウム (0.89 g、20.1 mmol) をジメチルホルムアミド (15 ml) に懸濁させ、ジメチルホルムアミド (8 ml) 中 6 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2.00 g、8.9 mmol) の溶液を 0 で加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌したのち、2 - ブロモ - プロピオニトリル (3.6 g、23.95 mmol) を加えた。室温で 1 時間後、混合物を 75 で 18 時間加熱した。次に、反応混合物を氷 / 水混合物 (100 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (エーテル / n - ヘキサン 1 : 4) を実施して 6 - クロロ - 1 - (シアノ - メチル - メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2.06 g、67%) を無色の固体として得た。MS : m / e = 277.2 (M + H⁺)

【0183】

6 - クロロ - 1 - (シアノ - メチル - メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2.05 g、7.4 mmol) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解した。35 で、ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、11.1 ml、22.2 mmol) を加え、混合物を環流させながら 25 分間加熱し、0 に冷却し、塩酸溶液 (25%、3.5 ml、27.7 mmol) を注意深く加えた (激しく水素が発生)。この混合物を環流させながら 30 分間加熱したのち、室温まで冷ました。次に、反応混合物を冷却した炭酸カリウム水溶液 (100 ml) に加えた。有機相を酢酸エチルで抽出した。

【0184】

相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。

【0185】

未処理の残渣を乾燥メタノール (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.05 g、14.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で夜通し攪拌した。次に、反応混合物を氷 / 水混合物 (100 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 95 : 5) を実施して 7 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1, 2 - a] - インドール - 1 - オン (1.21 g、69%) をオフホワイト色の泡状物として得た。MS : m / e = 234.1 (M⁺)

【0186】

7 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1, 2 - a] - インドール - 1 - オン (1.02 g、4.34 mmol) を THF (30 ml) に溶解した。ボラン - ジメチルスルフィド錯体 (THF 中 2 M、20 ml、40 mmol) を加え、混合物を環流させながら 3 時間加熱した。次に、反応混合物を 0 に冷却し、塩酸水溶液 (25%、1.2 ml、9.6 mmol) を注意深く加えた (激しく水素が発生)。混合物を環流させながら 30 分間加熱し、室温まで冷ましたのち、冷却した炭酸カリウム水溶液 (100 ml) に加えた。有機相を酢酸エチルで抽出した。

【0187】

10

20

30

40

50

相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール95：5）を実施して7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]-インドール(0.626g、65%)を黄色のゴム状物として得た。MS：m/e = 220.1 (M^+)

【0188】

7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]-インドール(548mg、2.48mmol)をエタノール(20ml)に溶解し、分取Chiralpak AD(登録商標)カラムでヘプタン/エタノール(9：1)を溶離剤として用いるクロマトグラフィーによってエナンチオマーに分割した。溶媒を蒸発させたのち、

10

(4R)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]-インドール(183mg、33%)、及び

(4S)-7-クロロ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-ピラジノ[1,2-a]-インドール(155mg、28%)

を得た。

【0189】

例12

(4R,10aR)-4-メチル-7-トリフルオロメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド

20

a)(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

テトラヒドロフラン100ml中(S)-カルバミド酸、(2-ヒドロキシプロピル)-1,1-ジメチルエチルエステル11.15gの溶液に、-78で、n-ヘキサン中n-ブチルリチウムの1.6M溶液80mlを15分かけて加えた。得られた混合物を-15に暖め、45分間攪拌した。テトラヒドロフラン50ml中、塩化チオニル7.5gの溶液を5分かけて加えた。次に、混合物を-15に暖め、90分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと10%クエン酸とに分配した。相を分離させ、有機相を炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させ、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル3：1を用いるクロマトグラフィーによって精製した。中間体スルファミダイトを酢酸エチル60mlにとり、メタ過ヨウ素酸ナトリウムの10%溶液100mlを加えた。混合物を0に冷却し、二酸化ルテニウムジヒドレート0.21gを加え、この混合物をこの温度で45分間攪拌した。相を分離させ、有機相を、シリカゲル上でヘキサン：酢酸エチル2：1を用いるクロマトグラフィーによって精製して、エタノールから再結晶させたのち、標記化合物5.3gを白色の結晶として得た(融点111.6~115)。 $^{20}_D = +37.1$

30

【0190】

b)(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

水素化ナトリウム(0.75g、17mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に懸濁させ、N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)中6-トリフルオロメチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(3.6g、14mmol)の溶液を5に冷却しながら加えた。1時間後、(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.0g、17mmol)を加え、週末にかけて溶液を室温に到達させた。溶液を氷水(600ml)とジエチルエーテル(2x250ml)とに分配した。有機相を氷水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、蒸発させた。シリカゲル上でn-ヘキサン/ジエチルエーテル(4：1)を用いるクロマトグラフィーを実施して標記生成物を黄色の油状物として得た(5.1g、88%)。ISP-MS：m/e = 415.3 ($\text{M} + \text{H}^+$)、 $^{20}_D = -29.6$

40

50

【0191】

c) (R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (4 . 9 g 、 1 2 mmol) をジクロロメタン (4 0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 8 . 3 ml) で 0 で処理した。氷槽を取り除いたのち、溶液を 3 0 分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール (4 0 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (9 0 ml) を加えたのち、混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。水 (1 0 0 ml) を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した (2 x 1 0 0 ml) 。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 、蒸発させた。シリカゲル上でヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いるクロマトグラフィーを実施して標記化合物を白色の固体として得た (2 . 9 g 、 9 0 %) 。融点 2 0 1 ~ 2 0 4 、 EI - MS : m / e = 2 6 8 . 2 (M⁺) 、 ² 0 D = + 7 . 5

10

【0192】

d) (R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

(R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン (2 . 7 5 g 、 1 0 mmol) をジエチルエーテル (2 0 0 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (0 . 7 8 g 、 2 1 mmol) を冷却しながら少しずつ加えた。溶液を環流温度で 2 時間攪拌し、冷却し、水 (3 . 0 ml) 、水酸化ナトリウム溶液 (1 5 % 、 6 . 0 ml) 及び水 (6 . 0 ml) の順次添加によって加水分解した。ジエチルエーテルを加え (1 0 0 ml) 、混合物をろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣をヘキサン (2 0 ml) 及びジエチルエーテル (1 ml) とで攪拌して、標記化合物を白色の固体として得た (2 . 5 5 g 、 9 7 %) 。融点 1 2 3 ~ 1 2 5 、 ISP - MS : m / e = 2 5 5 . 1 (M⁺) 、 ² 0 D = - 1 1 0 . 0

20

【0193】

e) (4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

(R) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (1 . 0 g 、 4 . 0 mmol) をテトラヒドロフラン / トリフルオロ酢酸混合物 (1 : 2 、 1 5 ml) に溶解し、0 に冷却した。ホウ水素化ナトリウム (3 0 0 mg 、 8 . 0 mmol) を少しずつ加え、溶液を 2 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (6 0 ml) に注加し、濃縮 NaOH 溶液で pH を 1 4 に調節した。混合物をジクロロメタンで抽出した (3 x 7 5 ml) 。有機相を溜め、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 : 1) を実施して標記化合物 (0 . 8 6 g 、 8 5 %) を黄色がかった油状物として得た。この化合物をジエチルエーテル溶液から HCl 塩として沈殿させた。白色の固体、融点 2 2 1 ~ 2 2 4 、 ISP - MS : m / e = 2 5 7 . 1 (M + H⁺) 、 ² 0 D = - 4 8 . 1

30

【0194】

例 1 3

(4 R , 1 0 a S) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

標記化合物を例 1 2 e) で副生成物として収率 6 . 3 % で得て (黄色がかった油状物 6 4 mg) 、ジエチルエーテルから HCl 塩として沈殿させた。白色の固体、融点 2 4 5 ~ 2 5 0 分解、ISP - MS : m / e = 2 5 7 . 2 (M + H⁺) 、 ² 0 D = - 1 0 1 . 6

40

【0195】

例 1 4

(4 R , 1 0 a S) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

50

a) 7-エチル-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

7-エチルインドール(106.0g、0.73mol)をアセトニトリル(1リットル)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(191.0g、0.87mol)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(4.43g、36.0mmol)を続けて加えた。4.5時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を、シリカゲル(0.032~0.060mm)上でn-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル(9/1)を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、目的生成物を無色の油状物(179g、100%)として得た。EI-MS:m/e=245.2([M])

【0196】

b) 7-エチル-インドール-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-エチルエステル 10

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(2.21g、15.6mmol)をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、-75に冷却した。温度を-70未満に維持しながらn-ブチルリチウム(9ml、14.3mmol、n-ヘキサン中1.6M溶液)を加えた。50分後、テトラヒドロフラン15ml中7-エチル-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル3.2g(13.0mmol)の溶液を加え、温度を再び-70未満に維持した。50分後、エチルクロロホルメート(1.4ml(14.3mmol))を加え、温度を-50まで上昇させた。1時間後、反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液30mlに注加し、相を分離させた。水相をジエチルエーテル50mlで一度抽出し、合わせた有機相抽出物を塩化アンモニウム飽和水溶液及び水で続けて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。粗反応生成物をシリカゲル(0.030~0.060mm)上でn-ヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル(39/1)を溶離剤として用いてフラッシュクロマトグラフィーに付して、生成物を黄色の油状物として得た(2.3g、56.2%)。EI-MS:m/e=317.2([M])

【0197】

c) 7-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

7-エチル-インドール-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-エチルエステル(76.6g、0.24mol)をジクロロメタン450mlに溶解し、0に冷却した。トリフルオロ酢酸(150.0ml、1.96mol)を30分以内に加え、さらに45分後、反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮した。残渣をジクロロメタン300mlに溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液500mlに注意深く注加した。相を分離させ、水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残渣をn-ヘキサン400mlに懸濁させ、超音波浴に15分間入れた。懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをn-ヘキサン100mlで洗浄した。この手順を繰り返して目的生成物を淡褐色の固体として得た(40.2g、76.6%)。EI-MS:m/e=217.1([M])

【0198】

d) (R)-6-エチル-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]インドール-1-オン 40

カリウム tert-ブチレート(2.17g、19.3mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(100ml)中7-エチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(4.00g、18.4mmol)の溶液に0で加えたのち、1時間後、(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.81g、20.2mmol)を加え、16時間かけて溶液を室温に到達させた。溶液を1M HCl水溶液(100ml)とヘキサン/酢酸エチル1:1(200ml)とに分配した。有機層をNaHCO₃飽和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。残渣をジクロロメタン(80ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(20ml)で0で処理した。氷槽の除去したのち、溶液を30分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール(100ml)に溶解し、K₂C 50

O₃ (25.4 g、184 mmol)を加えたのち、混合物を室温で16時間攪拌した。次に、水(200 ml)及び酢酸エチル(200 ml)を加え、有機相を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。クロマトグラフィー(70 g SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル勾配)を実施して泡状物を得て、それをヘキサンで沈殿させて標記化合物を製造した(1.20 g、29%)。白色の固体。EI-MS: m/e = 228.3 (M⁺)。キラルBGB-176-SEカラム(15 m x 0.25 mm)を使用するガスクロマトグラフィーによって光学純度を96.2% eeと測定した。

【0199】

e) (4R, 10aS) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2-a]インドル - 1 - オン

10

マグネシウムターニング(87 mg、3.6 mmol)を、メタノール(4 ml)中(R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2-a]インドル - 1 - オン(82 mg、0.36 mmol)の溶液に加えた。水素ガスが発生し始めたのち、反応混合物を10~20 に維持し、2時間攪拌してマグネシウムを完全に溶解させた。次に、反応混合物を、氷冷1 M水性HClに注加し、1 Mリン酸カリウム水溶液(pH 6.85)で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて標記化合物を得た(80 mg、97%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 231.2 ([M+H]⁺)

【0200】

f) (4R, 10aS) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール

20

水素化リチウムアルミニウム(37 mg、0.97 mmol)を、テトラヒドロフラン(3 ml)中(4R, 10aS) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2-a]インドル - 1 - オン(56 mg、0.24 mmol)の溶液に加え、得られた懸濁液を環流させながら1時間加熱した。冷ましたのち、1 M酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(5 ml)を注意深く加えることによって反応を急冷した。次に、メタノール(5 ml)及び酢酸エチル(5 ml)を加え、有機層を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させた。20 g SiO₂でのクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0.1)を実施して標記化合物を得た(20 mg、38%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 217.3 ([M+H]⁺)

30

【0201】

例 15

(4R, 10aR) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール

水素化リチウムアルミニウム(532 mg)を、テトラヒドロフラン(30 ml)中(R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2-a]インドル - 1 - オン(800 mg、3.50 mmol)の溶液に少しずつ加え、得られた懸濁液を環流させながら1時間加熱した。冷ましたのち、1 M酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(50 ml)を注意深く加えることによって反応を急冷した。次に、メタノール(50 ml)及び酢酸エチル(50 ml)を加え、有機層を分離させ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、蒸発させて、標記化合物を得た(750 mg、100%)。白色の固体。ISP-MS: m/e = 215.3 ([M+H]⁺)

40

【0202】

b) (4R, 10aR) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール

例 12 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドールからこの化合物を調製した。白色

50

の固体。ISP - MS : m / e = 217 . 4 ([M + H] ⁺)

【0203】

例16

(4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド
a) (4R, 10aR) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(4R, 10aR) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (0 . 64 g、2 . 5 mmol) をジクロロメタン (15 ml) に溶解し、ジクロロメタン (2 ml) に溶解したジ - tert - ブチルジカーボネート (0 . 65 g、3 mmol) を加えた。混合物を1時間攪拌し、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n - ヘキサン / ジエチルエーテル 6 : 1) を実施して標記化合物を無色の油状物として得た (0 . 86 g、96%) 。 ISP - MS : m / e = 357 . 3 (M + H ⁺)

【0204】

b) (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 83 g、2 . 4 mmol) をジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、N - ブロモスクシンイミド (0 . 43 g、2 . 5 mmol) を少しずつ加えた。混合物を1時間攪拌し、氷水 (500 ml) に加え、ジエチルエーテルで抽出した (2 x 150 ml) 。有機相を溜め、水洗し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n - ヘキサン / ジエチルエーテル 4 : 1) を実施して標記化合物を無色の口ウ状物として得た (0 . 99 g、98%) 。 ISP - MS : m / e = 435 . 3、437 . 3 (M + H ⁺)

【0205】

c) (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 35 g、0 . 8 mmol) をジクロロメタン (12 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸を加えた (3 ml) 。混合物を1時間攪拌し、1N水酸化ナトリウム溶液 (50 ml) に加え、ジクロロメタンで抽出した (3 x 40 ml) 。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 19 : 1) を実施して標記化合物を無色の油状物として得て、これをジエチルエーテルからHCl塩として沈殿させた (0 . 2 g、73%) 。 ISP - MS : m / e = 335 . 2、337 . 2 (M + H ⁺)、²⁰D = - 48 . 6

【0206】

例17

(4R, 10aR) - 4, 6, 7 - トリメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6, 7 - ジメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例12 b) の一般的方法にしたがって、6, 7 - ジメチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - エチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - M 50

S : m / e = 375 . 4 (M + H ⁺) を調製した。

【0207】

b) (R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 12 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 229 . 2 (M + H ⁺) 及び ²⁰D = - 49 . 8 を調製した。

【0208】

c) (R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール 10

例 12 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【0209】

d) (4 R , 10 a R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 217 . 3 (M + H ⁺) 及び ²⁰D = - 8 . 1 を調製した。

【0210】

例 18

(4 R , 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド (1 : 1 . 25)

a) (R) - 6 - ブロモ - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的方法にしたがって、6 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 425 . 3、427 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

【0211】

b) (R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン 30

例 12 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 279 . 1、281 . 1 (M + H ⁺) 及び ²⁰D = - 8 . 9 を調製した。

【0212】

c) (R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 265 . 2、267 . 2 (M + H ⁺) 及び ²⁰D = - 115 . 7 を調製した 40

【0213】

d) (4 R , 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 267 . 2、269 . 2 (M + H ⁺) 及び ²⁰D = - 44 . 9 を調製した。

【0214】

例 19

(4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.38 g, 0.8 mmol) 及びヨウ化メチル (0.25 g、1.6 mmol) を tert - ブチルメチルエーテル (3 ml) に溶解した。

メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (0.66 ml, 1.6 M) を、冷却し (0)、攪拌しながら加えた。この混合物を 0 で 1/2 時間攪拌し、水 (25 ml) を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した (2 x 20 ml)。有機相を溜め、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n - ヘキサン / ジエチルエーテル 4 : 1) を実施して標記生成物を淡黄色の油状物として得た (0.20 g, 63%)。

【0215】

b) (4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 16 c) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aR) - 4, 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m/e = 271.3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 43.3 を調製した。

【0216】

例 20

(4R, 10aR) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的方法にしたがって、4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、融点 115 ~ 119、ISP - MS : m/e = 381.3 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 8.0 を調製した。

【0217】

b) (R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、融点 180 ~ 184、EI - MS : m/e = 234.1 (M⁺) 及び ²⁰D = + 20.2 を調製した。

【0218】

c) (R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 12 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m/e = 221.2 (M + H⁺) 及び ²⁰D = - 110.6 を調製し、ジエチルエーテルから HCl 塩として沈殿させた。

【0219】

d) (4R, 10aR) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘ

10

20

30

40

50

キサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 9 - クロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 2 3 . 2 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = - 5 7 . 4 を調製した。

【 0 2 2 0 】

例 2 1

(4 R , 1 0 a S) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

10

例 1 4 a) の一般的方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドールから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 9 9 . 1 (M ⁺) を調製した。

【 0 2 2 1 】

b) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - エチルエステル

例 1 4 b) の一般的方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 3 7 1 . 1 (M ⁺) を調製した。

【 0 2 2 2 】

c) 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

20

例 1 4 c) の一般的方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - インドール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 2 - エチルエステルから標記化合物、融点 1 7 6 ~ 1 7 8 及び E I - M S : m / e = 2 7 1 . 1 (M ⁺) を調製した。

【 0 2 2 3 】

d) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、融点 1 0 3 ~ 1 0 5 、 E I - M S : m / e = 4 2 8 . 1 (M ⁺) 及び ^{2 0} D = - 4 0 . 3 を調製した。

30

【 0 2 2 4 】

e) (R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 6 - トリフルオロメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 8 3 . 1 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = + 4 . 3 を調製した。

40

【 0 2 2 5 】

f) (4 R , 1 0 a S) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

融点 2 0 0 ~ 2 0 5 、 I S P - M S : m / e = 2 7 1 . 3 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = - 1 0 3 . 1、(R) - 4 , 8 - ジメチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

【 0 2 2 6 】

例 2 2

(4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

50

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 3 9 9 . 4 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 2 2 7 】

b) (R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 5 3 . 1 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = - 6 . 7 を調製した。

【 0 2 2 8 】

c) (R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 3 9 . 2 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = - 1 2 1 . 7 を調製した。

【 0 2 2 9 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 4 1 . 3 (M + H ⁺) 及び ^{2 0} D = - 4 8 . 2 を調製した。

【 0 2 3 0 】

例 2 3

(4 R , 1 0 a S) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (4 R , 1 0 a S) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

例 1 6 a) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a S) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 3 5 7 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 2 3 1 】

b) (4 R , 1 0 a S) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

例 1 6 b) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a S) - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 4 3 5 . 3 、 4 3 7 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 2 3 2 】

c) (4 R , 1 0 a S) - 8 - ブロモ - 4 - メチル - 7 - トリフルオロメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 6 c) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a S) - 8 - ブロモ - 4 - メチル -

7 - トリフルオロメチル - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 335.1、337.1 (M + H⁺) 及び $^{20}D = -79.1$ を調製した。

【0233】

例 2 4

(4 R , 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボニトリル塩酸

a) (4 R , 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 10

例 1 6 a) の一般的方法にしたがって、(4 R , 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 367.1、369.1 (M + H⁺) 及び $^{20}D = -36.9$ を調製した。

【0234】

b) (4 R , 10 a R) - 7 - シアノ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

(4 R , 10 a R) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (0.1 g) をジオキサン (2 m l) に溶解し、シアン化銅 (I) (0.1 g)、トリス - (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (12 m g)、1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (24 m g) 及びシアン化テトラエチルアンモニウム (43 m g) を加えた。混合物を環流させながら 18 時間加熱し、冷却し、ろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルで洗浄した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (30 m l) をろ液に加え、相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出し (2 x 20 m l)、有機相を炭酸水素塩飽和溶液で 2 回洗浄した。有機相を溜め、M g S O₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲル上でクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル 6 : 1) を実施して標記化合物を淡黄色の口ウ状物として得た (34 m g、40%)。I S P - M S : m / e 30

30

【0235】

c) (4 R , 10 a R) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 7 - カルボニトリル塩酸

例 1 6 c) の一般的方法にしたがって、(4 R , 10 a R) - 7 - シアノ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 214.3 (M + H⁺) を調製した。

【0236】

例 2 5

(4 R , 10 a R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン

5 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (25 g、172 m m o l) を濃縮塩酸 (150 m l、37%) に加えた。混合物を冷却し (- 10)、水 (193 m l) 中、亜硝酸ナトリウム (11.9 g、172 m m o l) の溶液をゆっくり加えた (< - 5)。これを実施したのち、濃縮塩酸 (116 m l) 中、塩化スズ (I I) (118 g、618 m m o l) の溶液をゆっくり加えた (- 6)。この混合物を 1 時間攪拌し、C e l i t e (登録商標) に通してろ過し、ろ過ケーキを徹底的に水洗した。濃縮水酸化ナトリウム溶液でろ液を p H 14 に調節し、懸濁液をジエチルエーテルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで 40

40

50

洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、標記化合物を黄色の固体として得た (22.9 g、83%)。EI-MS: $m/e = 160.0 (M^+)$

【0237】

b) 2 - [(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン (22.5 g、140 mmol) をジクロロメタン (80 ml) に溶解した。ピルビン酸エチル (16.3 ml、140 mmol) を室温でこの溶液にゆっくりと加えた。混合物を室温でさらに1時間攪拌し、水に加え、ジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、塩酸 (1 N) 及びブラインで順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣を n - ヘキサンとで粉碎して、標記生成物をベージュ色の固体として得た (22.8 g、62.9%)。ISP-MS: $m/e = 259.1 (M + H^+)$

10

【0238】

c) 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 2 - [(5 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル (13.2 g、51 mmol) をトルエンに溶解し、p - トルエンスルホン酸 (10 g、51 mmol) を加え、この混合物を環流させて水を分離しながら24時間加熱した。混合物を冷まし、飽和炭酸水素ナトリウム (400 ml) で中和し、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残渣をヘキサンとで粉碎して、標記生成物を黄色がかった固体として得た (2.9 g、23%)。EI-MS: $m/e = 241.1 (M^+)$

20

【0239】

d) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的方法にしたがって、4 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP-MS: $m/e = 399.4 (M + H^+)$ 及び $^{20}D = -54.7$ を調製した。

【0240】

e) (R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例12c)の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP-MS: $m/e = 253.1 (M + H^+)$ 及び $^{20}D = +22.7$ を調製した。

30

【0241】

f) (4R, 10aR) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

(R) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン (1.2 g、4.7 mmol) をメタノールに溶解し、マグネシウム (0.69 g、28.5 mmol) を攪拌しながら加えた。室温で3時間攪拌を継続し、混合物を氷水に注加し、塩酸 (1 N、23 ml) を加えた。リン酸カリウム緩衝剤 (1 M、6.85) で pH を中性に調節し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を溜め、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して、(4R, 10aR) - 及び (4R, 10aS) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンの混合物を得た。さらに精製することなく、この混合物 (1.2 g) をジエチルエーテル (50 ml) に溶解し、水素化リチウムアルミニウム (460 mg、12.0 mmol) を加え、混合物を環流させながら4時間加熱した。溶液を冷まし、水 (6.0 ml)、水酸化ナトリウム溶液 (15%、12.0 ml) 及び水 (12.0 ml) の順次添加によって

40

50

加水分解した。ジエチルエーテルを加え(300 ml)、混合物をろ過し、MgSO₄で乾燥させたのち、ろ液を蒸発させた。シリカゲル上でクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール97:3)を実施して標記化合物(0.23 g、20%)を異性体(4R, 10aS) - 9 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2 - a]インドールから分割した。標記化合物は、ジエチルエーテルから沈殿したそのHCl塩として特性決定した。ISP - MS: m/e = 241.3 (M + H⁺) 及び ²0_D = -18.4

【0242】

例26

(4R, 10aR) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2 - a]インドールヒドロクロリド 10

a) 2 - [(2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例25b)の一般的方法にしたがって、2, 3 - ジフルオロフェニルヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物、EI - MS: m/e = 242.1 (M⁺)を調製した。

【0243】

b) 6, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例25c)の一般的方法にしたがって、2 - [(2, 3 - ジフルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS: m/e = 225.1 (M⁺)を調製した。 20

【0244】

c) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的方法にしたがって、6, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び(S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3]オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS: m/e = 383.3 (M + H⁺)を調製した。

【0245】

d) (R) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2 - a]インドール - 1 - オン 30

例12c)の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS: m/e = 236.1 (M⁺)を調製した。

【0246】

e) (4R, 10aR) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2 - a]インドールヒドロクロリド

例25f)の一般的方法にしたがって、(R) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2 - a]インドール - 1 - オンから標記化合物、EI - MS: m/e = 224.2 (M⁺) 及び ²0_D = -27.3を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその(4R, 10aS)異性体から分割した。 40

【0247】

例27

(4R, 10aS) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2 - a]インドールヒドロクロリド

例25f)の一般的方法にしたがって、(R) - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2 - a]インドール - 1 - オンから標記化合物、EI - MS: m/e = 224.2 (M⁺) 及び ²0_D = -37.8を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその(4R, 10aR)異性体から分割した。

【0248】

例 2 8

(4R, 10aR) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン

例 2 5 a) の一般的方法にしたがって、3 - クロロ - 2 - フルオロアニリンから標記化合物、EI - MS : m / e = 200 . 0 (M⁺) を調製した。

【 0 2 4 9 】

b) 2 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 2 5 b) の一般的方法にしたがって、(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物、EI - MS : m / e = 258 . 1 (M⁺) を調製した。 10

【 0 2 5 0 】

c) 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 2 5 c) の一般的方法にしたがって、2 - [(3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : m / e = 241 . 0 (M⁺) を調製した。

【 0 2 5 1 】

d) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 20

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m / e = 399 . 4 (M + H⁺) を調製した。

【 0 2 5 2 】

e) (R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - フルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : m / e = 252 . 1 (M⁺) を調製した。 30

【 0 2 5 3 】

f) (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 241 . 3 (M + H⁺) 及び ²0_D = - 39 . 1 を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその (4R, 10aS) 異性体から分割した。

【 0 2 5 4 】

例 2 9

(4RS, 10aRS) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

a) (RS) - 5 - エチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

例 1 2 a) の一般的方法にしたがって、(RS) - (2 - ヒドロキシブチル) - カルバミド酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。白色の固体、融点 116 ~ 118 (分解)

【 0 2 5 5 】

b) (RS) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - 50

a] インドール - 1 - オン

例 1 4 d) の一般的方法にしたがって、6 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (R S) - 5 - エチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物 (I S P - M S : m / e = 2 9 3 . 2 、 2 9 5 . 2 ([M + H] ⁺)) を製造した。白色の固体

【 0 2 5 6 】

c) (R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 7 9 . 1 、 2 8 1 . 2 ([M + H] ⁺) を製造した。無色の油状物

【 0 2 5 7 】

d) (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、m / e = 2 8 1 . 1 、 2 8 3 . 1 ([M + H] ⁺) を製造し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってその異性体 (4 R S , 1 0 a S R) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから分割した。無色の油状物

【 0 2 5 8 】

例 3 0

(4 R S , 1 0 a S R) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 2 9 d) に記載のようにして標記化合物、m / e = 2 8 1 . 1 、 2 8 3 . 1 ([M + H] ⁺) を製造した。無色のゴム状物

【 0 2 5 9 】

例 3 1

(4 R S , 1 0 a R S) - 6 , 7 , 8 - トリブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

臭素 (酢酸中 0 . 2 M 溶液、0 . 3 6 m l 、 7 2 μ m o l) を、室温で、酢酸 (0 . 5 m l) 中 (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (2 0 m g 、 7 1 μ m o l) 及び酢酸ナトリウム (5 . 8 m g 、 7 2 μ m o l) の溶液に滴下した。5 分後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、蒸発させた。S i O ₂ でクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 9 5 : 5 : 0 . 2 5) を実施して標記化合物を得た (1 6 m g 、 5 0 %) 。無色のゴム状物、m / e = 4 3 7 . 1 、 4 3 9 . 1 、 4 4 1 . 1 、 4 4 3 . 1 ([M + H] ⁺)

【 0 2 6 0 】

例 3 2

(4 R S , 1 0 a R S) - 7 , 8 - ジブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 R S , 1 0 a R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

例 1 6 a) の一般的方法にしたがって、(4 R S , 1 0 a R S) - 7 - ブロモ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、m / e = 3 8 0 . 1 、 3 8 2 . 1 (M ⁺) を製造した。無色の口ウ状固体

10

20

30

40

50

【0261】

b) (4RS, 10aRS) - 7, 8 - ジブromo - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

例16b)の一般的方法にしたがって、(4RS, 10aRS) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、 $m/e = 459.2$ 、 461.2 、 463.2 ($[H+M]^+$) を製造した。無色のゴム状物

【0262】

c) (4RS, 10aRS) - 7, 8 - ジブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール 10

例16c)の一般的方法にしたがって、(4RS, 10aRS) - 7, 8 - ジブromo - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、 $m/e = 359.0$ 、 361.0 、 363.0 ($[H+M]^+$) を製造した。無色のゴム状物

【0263】

例33及び34

(4R, 10aR) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール及び(4S, 10aS) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール 20

(4R, 10aR) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (100mg 、 0.36mmol) を、Chiralcel (登録商標) OD - H カラム及び溶離剤としてのヘプタン / 2 - プロパノール 95 : 5 を使用するクロマトグラフィー分割に付した。(4R, 10aR) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (35mg 、 35% 、無色の油状物、 $m/e = 281.1$ 、 283.1 ($[H+M]^+$)、 $^{20}_D : -16.5$ 、 $^{20}_{365} : +92$ 及びそのエナンチオマー (4S, 10aS) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール (30mg 、 30% 、無色の油状物、 $m/e = 281.1$ 、 283.1 ($[M+H]^+$)、 $^{20}_D : +19.9$ 、 $^{20}_{365} : -92$) を得た。

【0264】

例35

(4RS, 10aSR) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例25f)の一般的方法にしたがって、(RS) - 7 - ブromo - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、 $m/e = 202.2$ (M^+) を製造し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって異性体 (4RS, 10aRS) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから分割した。無色のゴム状物 40

【0265】

例36

(4RS, 10aRS) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例35に記載のようにして標記化合物、 $m/e = 202.2$ (M^+) を製造した。無色のゴム状物

【0266】

例37

(4R, 10aR) - 8 - ブromo - 6 - エチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 1 50

0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

臭素 (酢酸中 0 . 2 M 溶液、 0 . 4 8 m l、 9 6 μ m o l) を、室温で、酢酸 (0 . 5 m l) 中 (4 R , 1 0 a R) - 6 - エチル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール (2 1 m g、 9 7 μ m o l) 及び酢酸ナトリウム (8 . 0 m g、 9 7 μ m o l) の溶液に滴下した。 3 0 分後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出し、乾燥させ (M g S O ₄)、蒸発させた。 S i O ₂ でクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H 9 5 : 5 : 0 . 1) を実施して標記化合物を得た (9 m g、 3 1 %)。黄色の油状物。 I S P - M S : m / e = 2 9 5 . 3、 2 9 7 . 3 ([M + H] ⁺)

【 0 2 6 7 】

10

例 3 8

(4 R , 1 0 S , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 4 d) の一般的方法にしたがって、 3 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、 m / e = 2 2 9 . 2 ([M + H] ⁺) を製造した。白色の固体

【 0 2 6 8 】

20

b) (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールオキサレート

例 1 5 a) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン (2 0 0 m g、 0 . 8 8 m m o l) を水素化リチウムアルミニウムと反応させた。得られた粗物質をエーテル (1 0 m l) に溶解し、シュウ酸溶液 (エタノール中 2 0 %、 7 m l) で処理した。ろ過によって沈殿物を収集し、乾燥させて標記化合物 (1 9 6 m g、 7 4 %) を得た。白色の固体。 C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ の分析、計算値 : C 6 3 . 1 4、 H 6 . 6 2、 N 9 . 2 0、実測値 : C 6 2 . 8 6、 H 6 . 8 7、 N 8 . 9 2

【 0 2 6 9 】

30

c) (4 R , 1 0 S , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールオキサレートから標記化合物、 m / e = 2 1 6 . 2 (M ⁺) を製造し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによって異性体 (4 R , 1 0 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから分割した。無色の油状物

【 0 2 7 0 】

例 3 9

(4 R , 1 0 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 1 0 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

40

例 3 8 c) に記載のようにして標記化合物、 m / e = 2 1 6 . 2 (M ⁺) を製造した。無色の油状物

【 0 2 7 1 】

例 4 0 及び 4 1

(4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 8 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド a) (Z) - 2 - アジド - 3 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - アクリル酸エチルエステル

50

エタノール (200 ml) にナトリウム金属 6.7 g を温度が 50 未満のままにしているように少しずつ加えた。すべてのナトリウムが溶解したのち、温度を -5 にし、温度を 5 未満に維持しながらエタノール 100 ml 中 3-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド (10.0 g、0.072 mol) 及びアジド酢酸エチルエステル (37.4 g、0.29 ml) の溶液を加えた。3 時間後、オレンジ赤色の溶液を塩化アンモニウム飽和水溶液及び酢酸エチル (300 ml) に注加し、水 (100 ml) を加えた。相を分離させ、水相を酢酸エチルで 3 回 (各 300 ml) 再抽出し、合わせた有機層をブライン (400 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。粗反応生成物を、シリカゲル (0.030 ~ 0.063 mm) 上で n-ヘキサン / tert-ブチルメチルエーテル (50 / 1) を溶離剤として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して標記化合物を黄色の油状物として得た (9.8 g、54.2%)。EI-MS: m/e = 249.1 (M)

【0272】

b) 5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (Z)-2-アジド-3-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-アクリル酸エチルエステル (9.7 g、0.039 mol) を p-キシレン 80 ml に溶解し、四分割してそれらを 1 時間環流させた。油槽を取り除き、黄色の溶液を 15 に冷却した。得られた懸濁液をろ過し、n-ヘキサンで洗浄し、固形物を収集した。合わせた母液を蒸発させ、得られた油状物をシリカゲル (0.030 ~ 0.063 mm) 上で n-ヘキサン / tert-ブチルメチルエーテル (50 / 1) を溶離剤として使用して精製した。精製した画分を第一の沈殿物とともに合わせ、再びクロマトグラフィーに付して目的生成物を無色の固体として得た (3.2 g、37.2%)。EI-MS: m/e = 249.1 (M)

【0273】

c) (R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル
例 12 b) の一般的方法にしたがって、5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び (S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステルから標記化合物を製造した。淡ページュ色の固体。ISP-MS: m/e = 379.4 (M + H⁺)

【0274】

d) (R)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [1,2-a] インドール-1-オン
例 12 c) の一般的方法にしたがって、(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-5-フルオロ-6-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。EI-MS: m/e = 232.1 (M)

【0275】

e) (4R, 10aR)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ [1,2-a] インドールヒドロクロリド及び (4R, 10aS)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ [1,2-a] インドールヒドロクロリド
例 25 f) の一般的方法にしたがって、(R)-8-フルオロ-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ [1,2-a] インドール-1-オンから標記化合物を製造した。

(4R, 10aR) 異性体: 淡褐色の固体。EI-MS: m/e = 220.2 (M)

(4R, 10aS) 異性体: 淡褐色の固体。EI-MS: m/e = 220.2 (M)

【0276】

例 42 及び 43

(4R, 10aR)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ [1,2-a] インドール; ヒドロクロリド及び (4R, 10aS)-6-フルオロ-4,7-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒド

ロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール ; ヒドロクロリド

a) 7 - フルオロ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 4 1 及び 4 2 の工程 b にしたがってこの化合物を得た (2 . 4 g 、 2 7 . 9 %) 。無色の固体。E I - M S : m / e = 2 4 9 . 1 (M)

b) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - フルオロ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。

10

淡いベージュ色の固体。I S P - M S : m / e = 3 7 9 . 4 (M + H ⁺)

【 0 2 7 7 】

c) (R) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。E I - M S : 2 3 2 . 1 (M)

【 0 2 7 8 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

20

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体 : オフホワイト色の固体。E I - M S : m / e = 2 2 0 . 2 (M)

(4 R , 1 0 a S) 異性体 : 淡褐色の固体。E I - M S : m / e = 2 2 0 . 2 (M)

【 0 2 7 9 】

30

例 4 4

(4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。I S P - M S : m / e = 3 8 7 . 3 (M + N a ⁺)

【 0 2 8 0 】

40

b) (R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。I S P - M S : m / e = 2 1 9 . 2 (M + H ⁺)

【 0 2 8 1 】

(R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

c) 例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4

50

- ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。黄色の油状物。ISP - MS : m / e = 205 . 2 (M + H⁺)

【 0 2 8 2 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。褐色の固体。ISP - MS : m / e = 207 . 2 (M + H⁺)

【 0 2 8 3 】

例 4 5 及び 4 6

(4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。ISP - MS : m / e = 383 . 3 (M + Na⁺)

【 0 2 8 4 】

b) (R) - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP - MS : m / e = 215 . 3 (M + H⁺)

【 0 2 8 5 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を製造した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体 : 淡褐色の固体。ISP - MS : m / e = 203 . 2 (M + H⁺)

(4 R , 1 0 a S) 異性体 : 褐色の固体。ISP - MS : m / e = 203 . 3 (M + H⁺)

【 0 2 8 6 】

例 4 7

(4 R , 1 0 a R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) 6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 4 0 及び 4 1 の工程 a 及び b) の一般的方法にしたがって、4 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド及びアジド酢酸エチルエステルから出発して、標記化合物を製造した。無色の粉末

¹ H - NMR (CDCl₃) : [ppm] = 1 . 3 5 (t , 3 H) 、 4 . 3 6 (q , 2 H) 、 7 . 1 5 (d , 1 H) 、 7 . 1 7 (s , 1 H) 、 7 . 4 7 (s , 1 H) 、 1 2 . 4 (s , br , 1 H)

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

50

b) (R) - 6 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の固体。I S P - M S : m / e = 4 6 5 . 0 及び 4 6 7 . 2 (M + N a ⁺)
【 0 2 8 8 】

c) (R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。I S P - M S : m / e = 2 9 7 . 2 及び 2 9 9 . 0 (M + H ⁺)

【 0 2 8 9 】

c) (R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。無色の固体。I S P - M S : m / e = 2 8 3 . 0 及び 2 8 5 . 0 (M + H ⁺)

【 0 2 9 0 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 9 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。淡褐色の固体。I S P - M S : m / e = 2 8 5 . 0 及び 2 8 7 . 1 (M + H ⁺)

【 0 2 9 1 】

例 4 8

(4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。I S P - M S : m / e = 3 8 7 . 3 (M + N a ⁺)

【 0 2 9 2 】

b) (R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。I S P - M S : m / e = 2 1 9 . 2 (M + H ⁺)

【 0 2 9 3 】

c) (R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。黄色の油状物。I S P - M S : m / e = 2 0 5 . 2 (M + H ⁺)

【 0 2 9 4 】

c) (R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を製造した。無色の粉末。I S P - M S : m / e = 2 8 3 . 0 及び 2 8 5 . 0 (M + H ⁺)

【0294】

d) (4R, 10aR) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 12e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。淡褐色の固体。ISP - MS : m / e = 207 . 2 (M + H⁺)

【0295】

例 49

(4R, 10aR) - 6, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール ; ヒドロクロリド a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12b) の一般的方法にしたがって、4, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。ISP - MS : m / e = 383 . 3 (M + H⁺)

【0296】

b) (R) - 6, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4, 7 - ジフルオロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP - MS : m / e = 237 . 1 (M + H⁺)

【0297】

c) (4R, 10aR) - 6, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 25f) の一般的方法にしたがって、(R) - 6, 9 - ジフルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。淡褐色の固体。ISP - MS : m / e = 225 . 2 (M + H⁺)

【0298】

例 50 及び 51

(4R, 10aR) - 7, 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4R, 10aS) - 7, 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12b) の一般的方法にしたがって、4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を製造した。黄色の固体。ISP - MS : m / e = 415 . 3 (M + H⁺)

【0299】

b) (R) - 7, 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4, 6 - ジクロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。ISP - MS : m / e = 269 . 2 (M + H⁺)

【0300】

c) (4R, 10aR) - 7, 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10

10

20

30

40

50

a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 7 , 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 , 9 - ジクロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体 : 淡黄色の固体。I S P - M S : m / e = 2 5 7 . 1 (M + H ⁺)

(4 R , 1 0 a S) 異性体 : 淡褐色の固体。I S P - M S : m / e = 2 5 7 . 1 (M + H ⁺)

【 0 3 0 1 】

例 5 2

(4 R , 1 0 a R) - 4 , 7 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。

褐色の固体。I S P - M S : m / e = 3 7 5 . 4 (M + H ⁺)

【 0 3 0 2 】

b) (R) - 4 , 7 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 6 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の粉末。E I - M S : m / e = 2 2 8 . 3 (M)

【 0 3 0 3 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 7 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 7 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。褐色の固体。I S P - M S : m / e = 2 1 7 . 3 (M + H ⁺)

【 0 3 0 4 】

例 5 3

(4 R , 1 0 a S) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を製造した。黄色の油状物。I S P - M S : m / e = 4 2 5 . 3 及び 4 2 7 . 3 (M + H ⁺)

【 0 3 0 5 】

b) (R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を製造した。無色の結晶。I S P - M S : m / e = 2 7 9 . 1 及び 2 8 1 . 1 (M + H ⁺)

10

20

30

40

50

【0306】

c) (R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した。ベージュ色の粉末。E I - M S : m / e = 2 6 4 . 1 及び 2 6 6 . 1 (M)

【0307】

d) (4 R , 1 0 a S) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリドから標記化合物を製造した。淡褐色の固体。I S P - M S : m / e = 2 6 7 . 2 及び 2 6 9 . 2 (M + H ⁺)

【0308】

例 5 4

(4 R , 1 0 a R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を調製した。オフホワイト色の固体。I S P M S : 2 2 1 . 3 (M + H) ⁺

【0309】

a) 6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル 3 - フルオロ - 2 - メチル - フェニルヒドラジン (8 . 4 g 、 0 . 0 6 m l) をエタノールに溶解し、溶液を 0 に冷却した (氷槽) 。ピルビン酸エチル (6 . 9 m l 、 0 . 0 6 2 m o l) を滴下し、溶液を室温で 1 5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサンとともに攪拌した。氷槽中で冷却すると形成したヒドラゾンの混合物をろ過し、真空中で乾燥させた。収量 9 . 1 g 、 6 4 % 。ヒドラゾン混合物 (7 . 6 g 、 0 . 0 3 2 m o l) をトルエン (4 5 m l) に溶解し、無水 p - トルエンスルホン酸 (8 . 2 g 、 0 . 0 4 8 m o l) を加え、混合物を環流させながら 1 時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、半飽和水性炭酸水素ナトリウムに注加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (8 : 1 ~ 6 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル溶離剤) によって精製して、生成物を淡褐色の固体として得た (1 . 6 8 g 、 2 4 %) 。E I M S : 2 2 1 . 1 (M ⁺)

【0310】

b) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルから標記化合物、I S P - M S : m / e = (M + H ⁺) を調製した。黄色の固体。I S P M S : 3 7 9 . 4 (M + H) ⁺

【0311】

c) (R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - フルオロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。白色の固体。I S P - M S : 2 3 3 . 1 (M + H) ⁺

【0312】

d) (R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。オフホワイト色の固体。EI - MS : 218 . 1 (M⁺)

【 0 3 1 3 】

例 5 5

(4 R , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 237 . 2 ([M + H]⁺) を製造した (例 5 6 を参照) 。

【 0 3 1 4 】

例 5 6

(4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 237 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。

【 0 3 1 5 】

a) (R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 235 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。黄色の泡状物。

【 0 3 1 6 】

b) (R) - 7 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 4 d) の一般的方法にしたがって、6 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物 (ISP - MS : m / e = 249 . 2 (M⁺ + H)) を製造した。収率 3 4 % 。黄色の固体。

【 0 3 1 7 】

例 5 7

(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 273 . 2 ([M + H]⁺) を製造した。

【 0 3 1 8 】

a) (R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を製造した (淡黄色の固体、融点 5 8 ~ 6 0 、 EI - MS : m / e = 270 . 1 (M⁺)) 。

【 0 3 1 9 】

b) (R) - 4 - メチル - 6 - トリフルオロメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液 2 8 0 m g 、 7 m m o l) を、N , N - ジメチル

ホルムアミド (15 ml) 中 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1.53 g、5.6 mmol) 及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.53 g、6.45 mmol) の溶液に 0 で加えた。溶液を室温に到達させ、36 時間攪拌した。さらなる量の水素化ナトリウム (56 mg) 及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (306 mg) を加えて反応を完了させた。この溶液に 10% クエン酸水溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機物を酢酸エチルで抽出し (2x)、合わせた有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をジクロロメタン (25 ml) に溶解し、0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (12 ml) で処理した。氷槽を取り除いたのち、溶液を 30 分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をメタノール (20 ml) にとり、K₂CO₃ (2.52 g、19.5 mmol) を加え、混合物を室温で 15 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水洗し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル勾配) によって精製して生成物を薄黄色の泡状物として得た (89 mg、64%)。ISP - MS: m/e = 285.1 (M⁺ + H)

10

【0320】

c) 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (例 1c ~ 1e) の一般的方法にしたがって、7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドールから標記化合物 (EI - MS: m/e = 273.1 (M⁺)) を製造した。淡褐色の非晶質固体

20

【0321】

d) 7 - トリフルオロメトキシ - 1 H - インドール水酸化カリウム (17.9 g、321 mmol) を tert - ブタノール (500 ml) 中で 2 時間煮沸した。tert - ブタノール (500 ml) に溶解した (2 - トリフルオロメトキシ - 6 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル) - カルバミド酸エチルエステル (52.8 g、153 mmol) を加え、煮沸を 2 時間継続した。溶媒を真空中で除去し、残渣をジエチルエーテルと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった油状物 31.8 g を得て、これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (9:1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物 (30.2 g、98%) を黄色の油状物として得た (EI - MS: m/e = 201.0 (M⁺))。

30

【0322】

e) (2 - トリフルオロメトキシ - 6 - トリメチルシラニルエチニル - フェニル) - カルバミド酸エチルエステルビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (1.1 g、1.6 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.3 g、1.6 mmol) をトリエチルアミン (600 ml) に加え、攪拌しながら 20 分間加熱した。混合物を室温まで冷まし、(2 - ヨード - 6 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - カルバミド酸エチルエステル (60.2 g、160 mmol) を加えた。室温で 30 分間攪拌したのち、トリメチルシリルアセチレン (21.1 g、152 mmol) を加え、混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。トリエチルアミンを真空中で除去し、残渣を水とジエチルエーテルとに分配した。有機相を 1N HCl、ブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった固体 57 g を得て、これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル (9:1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物 (52.8 g、95%) をベージュ色の非晶質固体として得た (EI - MS: m/e = 345.0 (M⁺))。

40

【0323】

f) (2 - ヨード - 6 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - カルバミド酸エチルエステル

50

(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル(42.4g、0.17mol)をTHF(800ml)に溶解し、-70℃に冷却した。この温度で、シクロヘキサン中sec-BuLi(280ml、1.3M)を攪拌しながら滴下した。添加が完了したのち攪拌を1時間継続した。THF(160ml)中ヨウ素(43.2g、0.17mol)の溶液を-70℃で滴下した。添加が完了したのち攪拌を1時間継続し、混合物を塩化アンモニウム飽和溶液で加水分解した。水を加え、混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機相を40%重亜硫酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて標記化合物(60.2g、94%)を無色の非晶質固体として得た(EI-MS:m/e=374.9(M⁺))。

【0324】

10

g)(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-カルバミド酸エチルエステル
2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(50g、0.282mol)をDME(1000ml)に溶解し、-5℃に冷却した。水素化ナトリウム(12.3g、55%、0.282mol)を少しずつ加え、懸濁液を室温まで温ませた。エチルクロロホルメート(23.5ml、0.245mol)を滴下し、添加が完了したのち、混合物を室温で2時間攪拌し、環流させながら1.5時間攪拌した。水(110ml)で加水分解した。相を分離させ、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、溜め、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させて褐色がかった油状物70.6gを得て、これをシリカゲル上でヘキサン/酢酸エチル(6:1)を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物(44.2g、62%)をベージュ黄色の油状物として得た(EI-MS:m/e=249.1(M⁺))

20

【0325】

例58及び59

(4R,10aR)-6-フルオロ-4,9-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリド及び(4R,10aS)-6-フルオロ-4,9-ジメチル-1,2,3,4,10,10a-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]インドールヒドロクロリドa)(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ヒドラジン

例25a)の一般的方法にしたがって、2-フルオロ-5-メチルアニリンから標記化合物を製造した。淡黄色の固体。EI-MS:m/e=140.2(M)

30

【0326】

b)2-[(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ヒドラゾノ]-プロピオン酸エチルエステル

例25b)の一般的方法にしたがって、(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。EI-MS:m/e=238.2(M)

【0327】

c)7-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例25c)の一般的方法にしたがって、2-[(2-フルオロ-5-メチル-フェニル)-ヒドラゾノ]-プロピオン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。EI-MS:m/e=221.2(M)

40

【0328】

d)(R)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル-エチル)-7-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

例12b)の一般的方法にしたがって、7-フルオロ-4-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル及び(S)-5-メチル-2,2-ジオキソ-[1,2,3]オキサチアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の固体。ISP-MS:m/e=401.4(M+Na⁺)

【0329】

e)(R)-6-フルオロ-4,9-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピラジノ[1

50

, 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。淡黄色の結晶。E I - M S : m / e = 2 3 2 . 2 (M)

【 0 3 3 0 】

f) (4 R , 1 0 a R) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び

(4 R , 1 0 a S) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

10

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - フルオロ - 4 , 9 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体 : 淡黄色の結晶。E I - M S : m / e = 2 2 0 . 3 (M)

(4 R , 1 0 a S) 異性体 : 白色の結晶質固体。E I - M S : m / e = 2 2 0 . 3 (M)

【 0 3 3 1 】

例 6 0

(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 6 - カルボニトリルヒドロクロリド

例 2 4 a) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a R) - 6 - ブロモ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物を製造した。淡黄色の結晶。I S P - M S : m / e = 2 1 4 . 3 (M + H ⁺)

20

【 0 3 3 2 】

例 6 1 及び 6 2

(4 R , 1 0 a R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び (4 R , 1 0 a S) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

30

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を調製した。無色の油状物。E I - M S : m / e = 3 9 4 . 3 (M)

【 0 3 3 3 】

b) (R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。白色の結晶質固体。E I - M S : m / e = 2 4 8 . 2 (M)

40

【 0 3 3 4 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド及び

(4 R , 1 0 a S) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 2 5 f) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

(4 R , 1 0 a R) 異性体 : 淡黄色の結晶。I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 1 (M + H

50

+)

(4 R , 1 0 a S) 異性体 : 白色の結晶質固体。 I S P - M S : $m / e = 237.1$ ($M + H^+$)

【 0 3 3 5 】

例 6 3

(4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 3 6 】

b) (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、 (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 4 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 3 7 】

c) (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0 3 3 8 】

d) (4 R , 1 0 a R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、 I S P - M S : $m / e = 217.3$ ($M + H^+$) 及び $^2_0D = -71.5$ を調製した。

【 0 3 3 9 】

例 6 4

(4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 4 e) の一般的方法にしたがって、 (R) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 0 】

b) (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 4 f) の一般的方法にしたがって、 (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 7 - トリメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 オンから標記化合物、 I S P - M S : $m / e = 217.3$ ($M + H^+$)、 $^2_0D = -5.2$ を調製した。

【 0 3 4 1 】

例 6 5

(4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 オン

10

20

30

40

50

例 1 4 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 2 】

b) (4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 4 f) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a S) - 4 , 6 , 9 - トリメチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 1 7 . 4 (M + H ⁺)、^{2 0}D = + 5 7 . 4 を調製した。

【 0 3 4 3 】

例 6 6

(4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (3 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

例 2 5 a) の一般的方法にしたがって、3 - クロロ - 2 - メチルアニリンから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 4 】

b) 2 - [(3 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 2 5 b) の一般的方法にしたがって、a) (3 - クロロ - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 5 】

c) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、6 - クロロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び(S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 6 】

d) (R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - クロロ - 7 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 7 】

e) (R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0 3 4 8 】

f) (4 R , 1 0 a R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 2 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 3 4 9 】

例 6 7

(4 R , 1 0 a S) - 7 - クロロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

10

20

30

40

50

a) (4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【0350】

b) (4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 14f) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4, 6 - ジメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS: $m/e = 237.2 (M + H^+)$ 、 $^{20}D = +32.6$ を調製した。

10

【0351】

例 68

(4S, 10aS) 及び (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールの混合物

a) (RS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14d) の一般的方法にしたがって、6 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (RS) - 5 - エチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、融点 153 ~ 155 の褐色がかった固体を製造した。

20

【0352】

b) (4RS, 10aSR) 及び (4SR, 10aRS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物

例 14e) の一般的方法にしたがって、a) (RS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【0353】

c) (4S, 10aS) 及び (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールの混合物

例 14f) の一般的方法にしたがって、(4RS, 10aSR) 及び (4SR, 10aRS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物から標記化合物、ISP - MS: $m/e = 237.2 (M + H^+)$ を調製し、ジクロロメタン/メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってエピマー混合物から分割した。

30

【0354】

例 69

(4S, 10aR) 及び (4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールの混合物

例 14f) の一般的方法にしたがって、(4RS, 10aSR) 及び (4SR, 10aRS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オンの混合物から標記化合物、ISP - MS: $m/e = 237.2 (M + H^+)$ を調製し、ジクロロメタン/メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってエピマー混合物から分割した。

40

【0355】

例 70

(4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

50

a) (R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

ラセメート (RS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから、Chiral Pak ADカラム上でのキラルHPLCにより、標記化合物を単離した。融点 162 ~ 165 の淡褐色の固体

【0356】

b) (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン及び (4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14e) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を混合物として調製した。

【0357】

c) (4R, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14f) の一般的方法にしたがって、上記混合物から標記化合物、EI - MS : m/e = 236 . 1 (M⁺) 及び ²0_D = - 29 . 9 を調製し、ジクロロメタン/メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【0358】

例 71

(4R, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14f) の一般的方法にしたがって、例 70b) で得た混合物から標記化合物、EI - MS : m/e = 236 . 1 (M⁺) 及び ²0_D = - 80 . 6 を調製し、ジクロロメタン/メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【0359】

例 72

(4S, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

ラセメート (RS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから、Chiral Pak ADカラム上でのキラルHPLCにより、標記化合物を単離した。融点 169 ~ 171 の黄色の固体

【0360】

b) (4S, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン及び (4S, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 , 10 , 10a - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 14e) の一般的方法にしたがって、(S) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を混合物として調製した。

【0361】

c) (4S, 10aS) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 14f) の一般的方法にしたがって、上記混合物から標記化合物、ISP - MS : m/e = 237 . 2 (M + H⁺) 及び ²0_D = + 28 . 2 を調製し、ジクロロメタン/メタ

10

20

30

40

50

ノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

【0362】

例73

(4S, 10aR) - 7 - クロロ - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例14f) の一般的方法にしたがって、例72b) で得た混合物から標記化合物、I S P - M S : m / e = 37 . 2 (M + H ⁺) 及び ²⁰ D = - + 40 . 6 を調製し、ジクロロメタン / メタノール (93 : 7) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによってそのエピマーから分割した。

10

【0363】

例74

(4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

a) (4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オン

例14e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【0364】

20

b) (4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例14f) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aS) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、E I - M S : m / e = 236 . 1 (M ⁺)、²⁰ D = - 52 . 6 を調製した。

【0365】

例75

(4R, 10aR) - 6 - クロロ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

30

a) (2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

例25a) の一般的方法にしたがって、2 - クロロ - 3 - メチルアニリンから標記化合物を調製した。

【0366】

b) 2 - [(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例25b) の一般的方法にしたがって、(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物を調製した。

【0367】

c) 7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

例25c) の一般的方法にしたがって、2 - [(2 - クロロ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【0368】

d) (R) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例12b) の一般的方法にしたがって、7 - クロロ - 6 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【0369】

50

e) (R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 7 - クロロ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0 3 7 0 】

f) (R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物を調製した。

10

【 0 3 7 1 】

g) (4 R , 1 0 a R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - クロロ - 4 , 7 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 3 7 . 2 (M + H ⁺) 及び ² 0 D = - 1 1 1 . 6 を調製した。

【 0 3 7 2 】

例 7 6

(1 0 R , 6 a S) - 1 0 - メチル - 2 , 3 , 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - オクタヒドロ - 1 H - 8 , 1 0 a - ジアザシクロペンタ [c] フルオレンヒドロクロリド

20

a) 2 - [((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - ヒドラゾノ)] - プロピオン酸エチルエステル

例 2 5 b) の一般的方法にしたがって、(2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - ヒドラジン及びピルピン酸エチルから標記化合物、I S P - M S : m / e = 2 4 7 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

【 0 3 7 3 】

b) 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - アザ - アス - インダセン - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 2 5 c) の一般的方法にしたがって、2 - [((2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - イル) - ヒドラゾノ)] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 2 9 . 1 (M ⁺) を調製した。

30

【 0 3 7 4 】

c) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - アザ - アス - インダセン - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、b) 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - アザ - アス - インダセン - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

40

【 0 3 7 5 】

d) (R) - 1 0 - メチル - 2 , 3 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 1 H , 8 H - 8 , 1 0 a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン - 7 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 1 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - アザ - アス - インダセン - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、E I - M S : m / e = 2 4 0 . 2 (M ⁺) を調製した。

【 0 3 7 6 】

e) (4 R , 1 0 a S) - 1 0 - メチル - 2 , 3 , 6 , 6 a , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 1 H , 8 H - 8 , 1 0 a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン - 7 - オン

50

例 14 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 10 - メチル - 2, 3, 9, 10 - テトラヒドロ - 1H, 8H - 8, 10a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン - 7 - オンから標記化合物を調製した。

【0377】

f) (4R, 10aS) - 10 - メチル - 2, 3, 6, 6a, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロ - 1H - 8, 10a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレンヒドロクロリド

例 14 f) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aS) - 10 - メチル - 2, 3, 6, 6a, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 1H, 8H - 8, 10a - ジアザ - シクロペンタ [c] フルオレン - 7 - オンから標記化合物、ISP - MS: m/e = 229.2 (M + H⁺)、²⁰D = -67.8 を調製した。

10

【0378】

例 77

(4R, 10aR) - N - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 7 - イル) - アセトアミド; ヒドロクロリド

a) (4R, 10aR) - 7 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

トルエン (30 ml) 中 (4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.0 g、8 mmol)、ベンゾフェノンイミン (1.52 g、8 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (85 mg、0.08 mmol)、2, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1 - ビナフタレン (153 mg、0.24 mmol) 及びナトリウム tert - ブチレート (1.1 g、11.4 mmol) の混合物を 80 で 3 時間加熱した。冷ましたのち、混合物をジエチルエーテル (300 ml) で希釈し、Celite (登録商標) に通してろ過した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル / n - ヘキサン (1 : 4) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物を黄色がかった泡状物として単離した (3.4 g、89%)。ISP - MS: m/e = 468.3 (M + H⁺)

20

【0379】

b) (4R, 10aR) - 7 - アミノ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

メタノール (35 ml) 中 (4R, 10aR) - 7 - (ベンズヒドリリデン - アミノ) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.35 g、7.2 mmol)、ギ酸アンモニウム (6.8 g、107 mmol) 及びパラジウム担持炭 (1.5 g、5%) の混合物を 60 で 1 時間加熱した。冷ましたのち、混合物をジクロロメタン (100 ml) で希釈し、ろ過した。ろ液を水 (100 ml) で洗浄し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を溜め、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル / n - ヘキサン (1 : 1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を黄色の泡状物として単離した (1.15 g、53%)。ISP - MS: m/e = 304.4 (M + H⁺)

40

【0380】

c) (4R, 10aR) - N - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 7 - イル) - アセトアミド; ヒドロクロリド

ジクロロメタン (6 ml) 中 (4R, 10aR) - 7 - アミノ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (300 mg、1 mmol)、トリエチルアミン (0.3 ml、2.2 mmol) 及び塩化アセチル (0.07 ml、1 mmol) の混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル / n - ヘキサン (1

50

: 1) を用いるクロマトグラフィーによって精製して、Boc 保護されたアセトアミド 230 mg を得た。次に、これを室温でトリフルオロ酢酸 (2 ml) 中で 1 時間攪拌することによって脱保護した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (40 ml) を加え、この混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、 $MgSO_4$ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上でジクロロメタン/メタノール (9:1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を単離し、酢酸エチルから塩酸塩として沈殿させた。ベージュ色の固体 (97 mg、35%)。融点 > 250 分解、EI-MS: $m/e = 245.3 (M^+)$

【0381】

例 78

(4R, 10aR) - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 7 - イル) - メタノール; ヒドロクロリド

a) (4R, 10aR) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2, 7 - ジカルボン酸 tert - ブチルエステル

(4R, 10aR) - 7 - ブロモ - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5.4 g、15 mmol) をテトラヒドロフラン (90 ml) に溶解し、-78 に冷却した。

n - ブチルリチウム (12.8 ml、n - ヘキサン中 1.6 N) をゆっくりと加え、添加が完了したのち黄色の混合物を -78 でさらに 30 分間攪拌した。二酸化炭素の

気泡を 30 分間混合物に通し、冷却を除き、氷と水との混合物 (200 g) を加えること

によって混合物を加水分解した。1 N 水酸化ナトリウム溶液 (250 ml) を加え、混合物をジエチルエーテル (100 ml) で洗浄した。有機相を 1 N 水酸化ナトリウム溶液で

2 回抽出し、水相を溜め、1 N 塩酸で pH 1.7 に酸性化した。水相をジエチルエーテルで抽出し (3 x 300 ml)、有機相を溜め、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、

残渣をジエチルエーテル/n - ヘキサン (1:3) とで粉碎した。標記生成物を無色の固体として単離した (4.1 g、85%)。ISP-MS: $m/e = 331.3 (M^+)$

、 $^{20}D = -42.8$

【0382】

b) (4R, 10aR) - 7 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

(4R, 10aR) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2, 7 - ジカルボン酸 tert - ブチルエステル (250 mg、0.75 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した。水素化リチウムアルミニウム (75 mg、1.5 mmol) を少しずつ加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。

水 (0.2 ml)、水酸化ナトリウム溶液 (0.4 ml、15%) 及び水 (0.6 ml) を順に加え、この混合物をジエチルエーテル (15 ml) で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲル上で酢酸エチル/n - ヘキサン (2:1) を用いるクロマトグラフィーによって精製した。標記生成物を淡黄色の油状物として単離した (163 mg、68%)。ISP-MS: $m/e = 319.4 (M^+ + H^+)$

、 $^{20}D = -42.8$

【0383】

c) (4R, 10aR) - (4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 7 - イル) - メタノール; ヒドロクロリド

(4R, 10aR) - 7 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (160 mg、0.5 mmol)、トリフルオロ酢酸 (2 ml) 及びジクロロメタン (3 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (50 ml) を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を溜め、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去し、残渣を酢酸エチルから塩酸塩として沈殿させて標記化合物を

、 $^{20}D = -42.8$

10

20

30

40

50

得た。ベージュ色の固体 (84 mg、65%)、融点 66 分解、I S P - M S : m / e = 219 . 3 (M + H ⁺)

【 0384 】

例 79

(4 R , 10 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ブチルアミド ; ヒドロクロリド

a) (4 R , 10 a R) - 7 - ブチルカルバモイル - 4 - メチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

(4 R , 10 a R) - 4 - メチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 , 7 - ジカルボン酸 2 - t e r t - ブチルエステル (300 mg、0.9 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解した。N - ブチルアミン (0.45 ml、4.5 mmol)、4 - エチルモルホリン (0.57 ml、4.5 mmol) 及び B O P (0.42 g、0.95 mmol) を加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を 1 N 塩酸 (20 ml) に加え、ジエチルエーテルで抽出した (2 x 50 ml)。有機相を溜め、水、2 N 炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで洗浄して、最後に M g S O ₄ で乾燥させた。溶媒を真空中で除去して標記化合物を無色の泡状物として得た (346 mg、98%)。I S P - M S : m / e = 332 . 3 (M + H ⁺)

【 0385 】

b) (4 R , 10 a R) - (4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 7 - イル) - メタノール ; ヒドロクロリド 20

例 78 c) の一般的方法にしたがって、(4 R , 10 a R) - 7 - ブチルカルバモイル - 4 - メチル - 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルからこの化合物を調製した。白色の固体。融点 125 分解。I S P - M S : m / e = 288 . 3 (M + H ⁺)、²⁰D = - 43 . 0

【 0386 】

例 80

(4 R , 10 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールトリフルオロアセテート 30

a) (R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 12 b) の一般的方法にしたがって、5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物を調製した。

【 0387 】

b) (R) - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 12 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した。 40

【 0388 】

c) (R) - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 8 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した。

【 0389 】

d) (4 R , 10 a R) - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールトリフルオロアセテート

例 12 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 4 , 8 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ 50

トラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、 I S P - M S : m / e = 203 . 2 (M + H⁺) 及び $^{20}_D = - 48 . 5$ を調製した。

【 0390 】

例 81 及び 82

(4 R , 10 a R) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び

(4 R , 10 a S) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル

ジクロロメタン 50 ml 中 4 - ブロモ - 3 - メチルアニリン 10 . 00 g の溶液に 10 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 80 ml を加えた。この混合物を 0 に冷却し、メチルククロホルメート 6 . 2 ml (7 . 62 g) を攪拌しながら 10 分間加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。相を分離させた。有機相を 10 % クエン酸水溶液、10 % 炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させて (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 12 . 94 g を 71 ~ 72 で融解する淡褐色の固体として得た。

【 0391 】

b) (4 - ブロモ - 2 - ヨード - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル アセトニトリル 50 ml 中 (4 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 5 . 00 g の溶液に N - ヨードスクシンイミド 4 . 84 g 及びトリフルオロメタンスルホン酸 0 . 18 ml を 0 で加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。固体をろ過によって収集し、冷温アセトニトリルで洗浄し、恒量まで乾燥させて (4 - ブロモ - 2 - ヨード - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 5 . 80 g を 140 ~ 141 で融解する白色の結晶として得た。

【 0392 】

c) (4 - ブロモ - 2 - { 3 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - プロブ - イニル } - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル

トリエチルアミン 25 ml 中 (4 - ブロモ - 2 - ヨード - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 3 . 70 g 及びビス - トリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド 0 . 070 g 及びヨウ化第一銅 0 . 038 g の溶液にジメチル (2 - プロピニルオキシ) (1 , 1 , 2 - トリメチルプロピル) - シラン 2 . 38 g を加え、この混合物を環流させながら 2 時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 1 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、(4 - ブロモ - 2 - { 3 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - プロブ - イニル } - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 1 . 92 g を淡褐色の油状物として得た。MS : M + N H₄⁺ = 457 . 0 M + N a⁺ = 462 . 2

【 0393 】

d) 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 6 - メチル - 1 H - インドール

ジメチルスルホキシド 37 ml 及び水 3 . 7 ml 中、水酸化リチウム 0 . 5144 g の懸濁液に (4 - ブロモ - 2 - { 3 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - プロブ - 1 - イニル } - 5 - メチル - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 1 . 800 g を加え、混合物を 80 で 2 時間加熱した。水及び酢酸エチルを加えた。塩酸の添加によって pH を 6 . 00 に調節した。相を分離させ、有機相を 10 % 炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 6 - メチル - 1 H - インドール 0 .

9.7 g を無色の油状物として得た。E I - M S : M = 383.1

【0394】

e) (R) - (2 - {5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸 tert - ブチルエステル

N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml 中 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - 1H - インドール 0.95 g の溶液に油中 55 ~ 65 % 水素化ナトリウム 0.143 g を加え、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物に (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.703 g) を加え、この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 10 % クエン酸及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して (R) - (2 - {5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸 tert - ブチルエステル 0.789 g をわずかに黄色の油状物として得た。I S P - M S : M + H = 541.3

【0395】

f) (R) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

メタノール 7.5 ml 中 (R) - (2 - {5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - メチル - インドル - 1 - イル} - プロピル) - カルバミド酸 tert - ブチルエステル 0.75 g 及びフッ化アンモニウム 0.52 g の混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 10 % クエン酸、10 % 炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥状態まで蒸発させた。残渣をジクロロメタン 6 ml にとり、二酸化マンガン 0.59 g を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。固体を dicallite に通する過によって除去し、ろ液を乾燥状態まで蒸発させた。残渣をジクロロメタン 5 ml にとり、酢酸 0.072 ml 及びモレキュラーシーブ (粉末、4) 1.00 g を加えた。得られた懸濁液にホウ水素化トリアセトキシ 0.536 g を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。さらに 0.536 g のホウ水素化トリアセトキシを加え、混合物を 1 時間攪拌した。dicallite に通する過によって固体を除去し、ろ液をシリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、ヘキサンからの結晶化ののち標記化合物 0.295 g を 113 ~ 114 で融解する黄色の固体として得た。

【0396】

g) (R) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

酢酸エチル中塩酸の 2 M 溶液 3 ml 中 (R) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0.12 g の溶液を、アルゴン下、室温で 2 時間攪拌した。沈殿物をろ過によって収集し、恒量まで乾燥させて標記化合物 (0.065 g) をオフホワイト色の結晶として得た。融点 241 (分解)、I S P - M S : M + H = 279.1 ; H N M R : (250 MHz, DMSO - d6, [ppm]) 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、2.45 (s, 3H)、3.48 ~ 3.74 (m, 2H)、4.36 ~ 4.58 (m, 2H)、4.74 ~ 4.89 (m, 1H)、6.35 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)

【0397】

h) (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール及び (4R, 10aS) - 8 - ブ

ロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 12 e) と同様にして、(R) 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトン NMR スペクトル及び r f 値に基づいて相対的な立体化学構造を決定した。

ISP - MS : M + H = 281 . 1 及び 283 . 1

【 0398 】

10

例 83 及び 84

(4 R , 10 a S) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び

(4 R , 10 a R) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

エタノール 15 ml 中 (R) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 1 . 52 g の溶液に 10 % パラジウム担持炭 0 . 15 g を加え、この混合物を水素雰囲気下で 6 時間攪拌した。さらに 0 . 15 g の 10 % パラジウム担持炭を加え、混合物を水素雰囲気下でさらに 6 時間攪拌した。再び 10 % パラジウム担持炭 0 . 15 g を加え、混合物を水素雰囲気下でさらに 6 時間攪拌した。触媒を dicallite に通する過によって除去し、ろ液を蒸発させた。残渣をシリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、(R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 0 . 59 g を白色の泡状物として得た。MS : (M + H) = 301 . 3

20

【 0399 】

b) (R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

30

例 81 の方法と同様にして、(R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物 (MS : M + H = 201 . 2 、融点 245 (分解)) を製造した。HNMR : (250 MHz , DMSO - d6 , [ppm]) 1 . 51 (d , J = 6 . 5 Hz , 3 H) 、 2 . 43 (s , 3 H) 、 3 . 50 ~ 3 . 74 (m , 2 H) 、 4 . 36 ~ 4 . 58 (m , 2 H) 、 4 . 74 ~ 4 . 89 (m , 1 H) 、 6 . 34 (s , 1 H) 、 6 . 82 (d , J = 7 Hz , 1 H) 、 7 . 38 (s , 1 H) 、 7 . 41 (d , J = 7 Hz , 1 H)

【 0400 】

c) (4 R , 10 a S) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び (4 R , 10 a R) 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

40

例 12 e) と同様にして、(R) - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトン NMR スペクトル及び r f 値に基づいて相対的な立体化学構造を決定した。MS : M + H = 203 . 2

【 0401 】

例 85 及び 86

(4 R , 10 a R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 10 , 10 a - ヘキサ

50

ヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び (4 R , 1 0 a S) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

a) (R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

ジオキサン 1 2 m l 中 (R) - 8 - ブロモ - 4 , 7 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 1 . 1 8 g の溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0 . 3 6 g 、炭酸カリウム 1 . 2 9 g 及びトリメチルポロキシシン 0 . 3 9 を加え、この混合物を環流させながら 1 時間加熱した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。相を分離させ、有機相を 1 0 % 炭酸水素ナトリウム、1 0 % クエン酸及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲル上でヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して、(R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 0 . 6 2 g をわずかに黄色の泡状物として得た。MS : (M + H) = 3 1 5 . 4

10

【 0 4 0 2 】

b) (R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 8 1 の方法と同様にして、(R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物 (MS : M + H = 2 1 5 . 3) を製造した。シリカゲル上でジクロロメタン : メタノール : アンモニア = 9 : 1 : 0 . 1 を用いるクロマトグラフィーによって物質を遊離アミン塩基として淡黄色の油状物の形態で単離した。

20

¹H NMR : (2 5 0 M H z , C D C l ₃ , [p p m]) 1 . 4 7 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) 、 2 . 3 3 (s , 3 H) 、 2 . 3 8 (s , 3 H) 、 3 . 0 7 ~ 3 . 4 2 (m , 2 H) 、 4 . 0 6 ~ 4 . 2 6 (m , 2 H) 、 4 . 3 4 ~ 4 . 4 2 (m , 1 H) 、 6 . 0 2 (s , 1 H) 、 7 . 0 7 (s , 1 H) 、 7 . 3 1 (s , 1 H)

【 0 4 0 3 】

c) (4 R , 1 0 a R) 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール及び (4 R , 1 0 a S) 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

30

例 1 2 e) と同様にして、(R) - 4 , 7 , 8 - トリメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから、トリフルオロ酢酸の存在下、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上のクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。プロトン NMR スペクトル及び r f 値に基づいて相対的な立体化学構造を決定した。MS : M + H = 2 1 7 . 3

【 0 4 0 4 】

例 8 7

(4 R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

40

a) (R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オン

例 1 4 d) の一般的な方法にしたがって、6 , 7 - ジクロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから標記化合物、m / e = 2 6 9 . 2 ([M + H] ⁺) を製造した。白色の固体

【 0 4 0 5 】

b) (R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ

50

[1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オンから標記化合物、 $m/e = 255.1$ ([M - Cl] ⁺) を製造し、HCl 塩として沈殿させた。白色の固体
【 0 4 0 6 】

c) (4 R , 1 0 a R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリドから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 257.0$ ([M + H] ⁺) を製造した。淡褐色の油状物
【 0 4 0 7 】

例 8 8

(4 R , 1 0 a S) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) 7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル
2 - ブロモ - 4 - フルオロ - フェニルヒドラジン (2 0 g 、 0 . 0 9 7 m o l) をエタノールに溶解し、溶液を 0 に冷却した (氷槽) 。ピルビン酸エチル (1 1 . 3 m l 、 0 . 1 0 1 m o l) を滴下し、溶液を室温で 1 5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサンとともに攪拌した。氷槽中で冷却すると形成したヒドラジンの混合物をろ過し、真空下で乾燥させた。収量 2 4 . 4 g 、 8 2 % 。このヒドラジン混合物 (2 2 g 、 0 . 0 7 3 m o l) をイートン試薬 (2 3 0 m l) に溶解し、混合物を 5 0 で 3 時間加熱した。混合物を室温まで冷まし、ジクロロメタンで希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムに加えた。相を分離させ、水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機相を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルにとり、ヘキサンを加えると、生成物の一部が沈殿した。これをろ過し、母液をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (5 : 1 トルエン / ヘキサン溶離剤) によって精製して、生成物を淡黄色の固体として得た (1 4 . 1 g 、 6 8 %) 。融点 1 2 5 、 E I MS : 2 8 5 . 0 (M ⁺)

【 0 4 0 8 】

b) (R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - ブロモ - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (1 0 . 0 g 、 0 . 0 3 5 m o l) 及び (S) - 5 - メチル - 2 , 2 - ジオキソ - [1 , 2 , 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル 1 0 g 、 0 . 0 4 2 m o l) から標記化合物、ISP - MS : $m/e = (M + H ⁺)$ を調製した。生成物を粘稠な黄色の油状物として単離した (1 0 . 1 g 、 6 5 %) 。ISP MS : 4 4 5 . 3 (M + H ⁺)

【 0 4 0 9 】

c) (R) - 6 - ブロモ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 5 - フルオロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物を調製した (8 . 8 g 、 0 . 0 1 9 9 m o l) 。収量 4 . 1 g 、 7 0 %) 白色の固体。融点 1 8 8 、 ISP - MS : 2 9 7 . 2 (M + H ⁺)

【 0 4 1 0 】

d) (R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン

(R) - 6 - ブロモ - 8 - フルオロ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドル - 1 - オン (1 . 2 g 、 4 . 0 4 m M o l) をアルゴン雰囲気下で

10

20

30

40

50

N, N - ジメチルホルムアミドに溶解した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.45 g、0.4 mmol)及び炭酸カリウム(1.56 g、12.11 mmol)を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌したのち、トリメチルボロキシン(0.55 ml、4.04 mmol)を加えた。混合物を110 で夜通し加熱し、室温まで冷まし、セライトに通してろ過し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を乾燥状態まで蒸発させ、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(1:1~3:1酢酸エチル/トルエン溶離剤)によって精製して標記化合物をオフホワイト色の固体として得た(300 mg、32%)。ISP-MS: 233.1 (M+H⁺)

【0411】

e) (4R, 10aS) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド 10

例25f)の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4, 6 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2H - ピラジノ[1, 2-a]インドール - 1 - オンから標記化合物を調製した(106 mg)のち、塩酸塩に転換した(酢酸エチル/HCl)。(収量23 mg、32%)、淡褐色の固体、ISP MS: 221.3 (M+H)⁺

【0412】

例89

(4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール

a) (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル 20

例81a)の一般的方法にしたがって、4 - ブロモ - 3 - フルオロアニリン及びメチルクロロホルメートから標記化合物、融点121~122 を調製した。

【0413】

b) (4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヨード - フェニル) - カルバミド酸メチルエステル

例81b)の一般的方法にしたがって、(4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル) - カルバミド酸メチルエステルから標記化合物、融点101~102 を調製した。

【0414】

c) 5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - フルオロ - 1H - インドール 30

例81c及びd)の一般的方法にしたがって、(4 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヨード - フェニル) - カルバミド酸メチルエステルから標記化合物、ISP-MS: m/e = 302.0、300.0 ([M+H]⁺)を調製した

【0415】

d) (R) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ[1, 2-a]インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステル

例81e及びf)の一般的方法にしたがって、5 - ブロモ - 2 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 6 - フルオロ - 1H - インドール及び(S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3]オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP-MS: m/e = 383.2 ([M+H]⁺)及び融点116~118 を調製した。 40

【0416】

e) (R) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドールヒドロクロリド

例81g)の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1H - ピラジノ[1, 2-a]インドール - 2 - カルボン酸tert - ブチルエステルから標記化合物、融点232 を調製した。

【0417】

f) (4R, 10aR) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ[1, 2-a]インドール 50

例 8 1 h) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 287 . 1、285 . 0 ([M + H] ⁺) を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってそのジアステレオマーから分割した。

【 0 4 1 8 】

例 9 0

(4 R , 1 0 a S) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール

例 8 1 h) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - ブロモ - 7 - フルオロ - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : m / e = 287 . 1、285 . 0 ([M + H] ⁺) を調製し、シリカゲル上でのクロマトグラフィーによってそのジアステレオマーから分割した。

10

【 0 4 1 9 】

例 9 1

(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミドヒドロクロリド

a) (4 R , 1 0 a R) - 7 - ジエチルカルバモイル - 4 - メチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

例 7 9 a) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 , 7 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル及び N , N - ジエチルアミンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 388 . 3 (M + H ⁺) を調製した。

20

【 0 4 2 0 】

b) (4 R , 1 0 a R) - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 7 - カルボン酸ジエチルアミドヒドロクロリド

例 7 8 c) の一般的方法にしたがって、(4 R , 1 0 a R) - 7 - ジエチルカルバモイル - 4 - メチル - 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。黄色がかった固体。融点 97 分解、ISP - MS : m / e = 288 . 3 (M + H ⁺)、²⁰ D_D = - 36 . 8

30

【 0 4 2 1 】

例 9 2

(4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール ; ヒドロクロリド a) (R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール ; ヒドロクロリド

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 3 , 4 , ジヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : m / e = 219 . 3 ([M - Cl] ⁺) を製造し、ジエチルエーテル溶液から HCl 塩として沈殿させた。淡褐色の固体

40

【 0 4 2 2 】

b) (4 R , 1 0 a R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 1 0 , 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール ; ヒドロクロリド

例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 8 - フルオロ - 4 , 6 - ジメチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1 , 2 - a] インドール ; ヒドロクロリドから標記化合物、ISP - MS : m / e = 221 . 2 ([M - Cl] ⁺) を製造した。淡黄色の固体。

【 0 4 2 3 】

例 9 3

50

(4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

a) (4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中 55 ~ 65 % 分散液、27 mg、0.67 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 中 (4R, 10aR) - 7 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (200 mg、0.63 mmol) の溶液に室温に加え、1 時間後、ヨードメタン (89 mg、0.63 mmol) を加え、反応混合物を 50 で 2 時間攪拌した。冷ましたのち、さらなる分の水素化ナトリウム (27 mg、0.67 mmol) を加え、第二の当量のヨードメタン (89 mg、0.63 mmol) の添加ののち、混合物を 50 で 2 時間攪拌した。冷ましたのち、反応混合物を氷に注加し、エーテル (30 ml) で抽出し、有機層を半飽和ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。SiO₂ でクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 3 : 1) を実施して標記化合物を得た (109 mg、52%)。淡黄色の油状物、ISP - MS : m/e = 333.3 ([M + H]⁺)

10

【0424】

b) (4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

20

例 78c) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m/e = 233.2 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

【0425】

例 94

(4R, 10aR) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

a) (4R, 10aR) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

例 93a) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aR) - 7 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び 2 - プロモエチルメチルエーテルから標記化合物、ISP - MS : m/e = 377.4 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

【0426】

b) (4R, 10aR) - 7 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - 4 - メチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 78c) の一般的方法にしたがって、(4R, 10aR) - 7 - メトキシメチル - 4 - メチル - 3, 4, 10, 10a - テトラヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : m/e = 277.3 ([M + H]⁺) を製造した。淡黄色の油状物

40

【0427】

例 95

(4R, 10aR) - 6 - プロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド

a) (3 - プロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

例 25a) の一般的方法にしたがって、2 - プロモ - 3 - メチルアニリンから標記化合物、ISP - MS : m/e = 184 及び 186.1 (M - NH₃) を調製した。

50

【0428】

b) 2 - [(2 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステル

例 2 5 b) の一般的方法にしたがって、(2 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラジン及びピルビン酸エチルから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 299.3$ 及び $301.3 (M + H^+)$ を調製した。

【0429】

c) 7 - ブロモ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 2 5 c) の一般的方法にしたがって、2 - [(2 - ブロモ - 3 - メチル - フェニル) - ヒドラゾノ] - プロピオン酸エチルエステルから標記化合物、EI - MS : $m/e = 281.0$ 及び $283.1 (M)$ を調製した。 10

【0430】

d) (R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

例 1 2 b) の一般的方法にしたがって、7 - ブロモ - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル及び (S) - 5 - メチル - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 439.1$ 及び $441.3 (M^+)$ を調製した。

【0431】

e) (R) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン 20

例 1 2 c) の一般的方法にしたがって、(R) - 7 - ブロモ - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 1 - メチル - エチル) - 6 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステルから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 291.2$ 及び $293.2 (M^+)$ を調製した。

【0432】

f) (R) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール

例 1 2 d) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 1 - オンから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 277.1$ 及び $279.1 (M + H^+)$ を調製した。 30

【0433】

g) (4 R, 1 0 a R) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールヒドロクロリド 例 1 2 e) の一般的方法にしたがって、(R) - 6 - ブロモ - 4, 7 - ジメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドールから標記化合物、ISP - MS : $m/e = 281.2$ 及び $283.2 (M^+)$ を調製した。

【0434】

例 9 6 及び 9 7

(4 S, 1 0 a S) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 4 - イル) - メタノール及び 40

(4 S, 1 0 a R) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 1 0, 1 0 a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドール - 4 - イル) - メタノール a) (R) - 5 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

例 1 2 a) の一般的方法にしたがって、(R) - { 3 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミド酸 tert - ブチルエステルから標記化合物を調製した。これをシリカゲル上でヘキサン酢酸エチル混合物を用いるクロマトグラフィーによって精製し、粘稠な無色の油状物として得 50

た。MS : m / e = 396 . 1 (M⁺)。 ²⁰ D = + 8 . 26

【0435】

b) (S) - 4 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン

DMF 7 ml 中エチル 6 - (トリフルオロメチル) インドール - 2 - カルボキシレート 0 . 700 g の溶液に油中 55% 水素化ナトリウム 0 . 13 g を加え、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。得られた溶液に (R) - 5 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 2, 2 - ジオキソ - [1, 2, 3] オキサチアゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 1 . 30 g を加え、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 10% クエン酸とジクロロメタンとに分配し、有機相を、シリカゲル上でジクロロメタンを用いるクロマトグラフィーによって精製した。生成物 (1 . 15 g) を TFA 11 ml にとり、0 で 45 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール 10 ml にとった。得られた溶液に炭酸カリウム 1 . 00 g を加え、この混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を、シリカゲル上で酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物 (融点 143 ~ 144) 0 . 36 g 及びその脱シリル化類似体 (融点 184 ~ 185) 0 . 117 g を得た。

10

【0436】

c) (S) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール

20

THF 3 ml 中 (S) - 4 - [ジメチル - (1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - シラニルオキシメチル] - 7 - トリフルオロメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 1 - オン 0 . 240 g の溶液に THF 中、水素化リチウムアルミニウムの 1 M 溶液 1 . 2 ml を加えた。この混合物を環流させながら 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、酢酸エチル 10 ml 及び水 10 ml を加えた。相を分離させ、有機相を、シリカゲル上でジクロロメタン : メタノール : 25% 水性アンモニア = 190 : 10 : 1 を用いるクロマトグラフィーによって精製して標記化合物 0 . 11 g を白色の結晶 (融点 126 ~ 127) として得た。

【0437】

d) (4S, 10aS) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a -

30

ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール及び (4S, 10aR) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4, 10, 10a - ヘキサヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノール
例 12e) に記載の一般的方法によって、(S) - (7 - トリフルオロメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピラジノ [1, 2 - a] インドル - 4 - イル) - メタノールから、トリフルオロ酢酸中、ホウ水素化ナトリウムによる還元によって標記化合物を得た。シリカゲル上でジクロロメタン : メタノール : 25% 水性アンモニア = 90 : 10 : 1 を用いるクロマトグラフィーによってジアステレオマー生成物を分割した。より極性の化合物がトランス形を割り当てられた。

(4S, 10aS) 異性体 : 淡黄色のゴム状物。ISP - MS : m / e = 273 . 2 ([M + H]⁺)

40

(4S, 10aR) 異性体 : 淡黄色のゴム状物。ISP - MS : m / e = 273 . 2 ([M + H]⁺)

【0438】

例 A

以下の成分を含有する錠剤を従来の方法で製造した。

【0439】

【表 3】

表 3

成分	1錠あたり
式 I の化合物	10.0 - 100.0 mg
ラクトース	125.0 mg
トウモロコシデンプン	75.0 mg
タルク	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

10

【 0 4 4 0 】

例 B

以下の成分を含有するカプセルを従来の方法で製造した。

【 0 4 4 1 】

【 表 4 】

表 4

成分	1カプセルあたり
式 I の化合物	25.0 mg
ラクトース	150.0 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
タルク	5.0 mg

20

【 0 4 4 2 】

例 C

注入溶液は以下の組成を有することができる。

【 0 4 4 3 】

【 表 5 】

表 5

式 I の化合物	3.0 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
注射液のための水を加えて	ad 1.0 ml

40

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 February 2002 (07.02.2002)

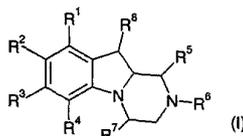
PCT

(10) International Publication Number
WO 02/10169 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 487/04, A61K 31/4985, A61P 3/10 // (C07D 487/04, 241:00, 209:00) TAYLOR, Sven; 6, rue des Bosquets, F-68400 Riedisheim (FR).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/08520 (74) Agent: WITTE, Hubert; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).
- (22) International Filing Date: 24 July 2001 (24.07.2001) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 00116517.4 31 July 2000 (31.07.2000) EP
- (71) Applicants: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH). VERNALIS RESEARCH LIMITED [GB/GB]; Oakdene Court, 613 Reading Road, Winkersley, Wokingham RG41 5UA (GB).
- (72) Inventors: BENTLEY, Jonathan, Mark; 9 Haywood Court, St. Bartholomews Road, Reading, Berkshire (GB). HEBEISEN, Paul; St. Alban-Ring 184, CH-4052 Basle (CH). MULLER, Marc; 3, rue Adalbert de Baerenfels, F-68300 St. Louis (FR). RICHTER, Hans; Kirchstrasse 29, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). ROEVER, Stephan; 15 Schlosstrasse, 79594 Inzlingen (DE). MATTEL, Patrizio; Inzlingerstrasse 65, CH-4125 Riehen (CH).
- Published: with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention refers to chemical compounds of formula (I) as well as pharmaceutically usable salts, solvates and esters thereof, wherein R¹ to R⁸ have the significance given in claim 1. They can be used in the form of pharmaceutical preparations for the treatment or prevention of disorders of the central nervous system, damage to the central nervous system, cardiovascular disorders, gastrointestinal disorders, diabetes insipidus, obesity and sleep apnoea.

WO 02/10169 A1

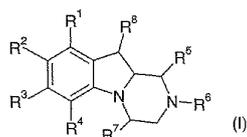
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

Piperazine Derivatives

The present invention relates to new piperazine derivatives, to processes and intermediates for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their medicinal use. The active compounds of the present invention are useful in treating obesity and other disorders.

The invention is concerned particularly with compounds of formula I and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters



10 wherein

R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, hydroxyalkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, aryloxy, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxyl, arylsulfoxyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, nitro, cyano, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, carboxy, heterocyclyl or R^3 and R^4 form together with the

15

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 2 -

carbon atoms to which they are attached a 5- to 7-membered carbocyclic ring optionally substituted by alkyl;

R⁵ is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

5 R⁶ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl or $-(CH_2)_n-A$;

R⁷ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, whereby R⁷ is not hydrogen when R⁶ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl or 1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-ylmethyl;

R⁸ is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

10 A is heterocyclyl, cycloalkanonyl or cycloalkyl substituted with hydroxy, carboxy, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl or carbamoyl; and

n is 0, 1, 2 or 3.

It has been recognised that obesity is a disease process influenced by environmental factors in which the traditional weight loss methods of dieting and exercise need to be
15 supplemented by therapeutic products (S. Parker, "Obesity: Trends and Treatments", Scrip Reports, PJB Publications Ltd, 1996).

Whether someone is classified as overweight or obese is generally determined on the basis of their body mass index (BMI) which is calculated by dividing body weight (kg) by
20 height squared (m²). Thus, the units of BMI are kg/m² and it is possible to calculate the BMI range associated with minimum mortality in each decade of life. Overweight is defined as a BMI in the range 25-30 kg/m², and obesity as a BMI greater than 30 kg/m². There are problems with this definition in that it does not take into account the proportion of body mass that is muscle in relation to fat (adipose tissue). To account for
25 this, obesity can also be defined on the basis of body fat content: greater than 25% and 30% in males and females, respectively.

As the BMI increases there is an increased risk of death from a variety of causes that is independent of other risk factors. The most common diseases with obesity are
30 cardiovascular disease (particularly hypertension), diabetes (obesity aggravates the development of diabetes), gall bladder disease (particularly cancer) and diseases of

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 3 -

reproduction. Research has shown that even a modest reduction in body weight can correspond to a significant reduction in the risk of developing coronary heart disease.

Compounds marketed as anti-obesity agents include Orlistat (XENICAL[®]) and
5 Sibutramine. Orlistat (a lipase inhibitor) inhibits fat absorption directly and tends to produce a high incidence of unpleasant (though relatively harmless) side-effects such as diarrhoea. Sibutramine (a mixed 5-HT/noradrenaline reuptake inhibitor) can increase blood pressure and heart rate in some patients. The serotonin releaser/reuptake inhibitors fenfluramine (Pondimin[®]) and dexfenfluramine (ReduxTM) have been reported to decrease
10 food intake and body weight over a prolonged period (greater than 6 months). However, both products were withdrawn after reports of preliminary evidence of heart valve abnormalities associated with their use. There is therefore a need for the development of a safer anti-obesity agent.

15 The non-selective 5-HT_{2C} receptor agonists/partial agonists m-chlorophenylpiperazine (mCPP) and trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP) have been shown to reduce food intake in rats (G.A. Kennett and G. Curzon, *Psychopharmacol.*, 1988, 96, 93-100; G.A. Kennett, C.T. Dourish and G. Curzon, *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 141, 429-435) and to accelerate the appearance of the behavioural satiety sequence (S.J. Kitchener and C.T. Dourish, *Psychopharmacol.*, 1994, 113, 369-377). Recent findings from
20 studies with mCPP in normal human volunteers and obese subjects have also shown decreases in food intake. Thus, a single dose of mCPP decreased food intake in female volunteers (A.E.S. Walsh *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1994, 116, 120-122) and decreased the appetite and body weight of obese male and female subjects during subchronic treatment
25 for a 14 day period (P.A. Sargeant *et al.*, *Psychopharmacol.*, 1997, 133, 309-312). The anorectic action of mCPP is absent in 5-HT_{2C} receptor knockout mutant mice (L.H. Tecott *et al.*, *Nature*, 1995, 374, 542-546) and is antagonised by the 5-HT_{2C} receptor antagonist SB-242084 in rats (G.A. Kennett *et al.*, *Neuropharmacol.*, 1997, 36, 609-620). It seems therefore that mCPP decreases food intake via an agonist action at the 5-HT_{2C}
30 receptor.

Other compounds which have been proposed as 5-HT_{2C} receptor agonists for use in the treatment of obesity include the substituted 1-aminoethyl indoles disclosed in EP-A-0655440. CA-2132887 and CA-2153937 disclose that tricyclic 1-aminoethylpyrrole
35 derivatives and tricyclic 1-aminoethyl pyrazole derivatives bind to 5-HT_{2C} receptors and may be used in the treatment of obesity. WO-A-98/30548 discloses aminoalkylindazole compounds as 5-HT_{2C} agonists for the treatment of CNS diseases and appetite regulation

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 4 -

disorders. 2-(2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]indol-9-yl)ethylamine is disclosed in *J.Med.Chem.*, 1965, 8, 700. The preparation of pyrido[1,2-a]indoles for the treatment of cerebrovascular disorders is disclosed in EP-A-0252643 and EP-A-0167901. The preparation of 10-[(acylamino)ethyl]tetrahydropyrido[1,2-a]indoles as anti-ischemic agents is disclosed in EP-A-0279125.

It is an object of this invention to provide selective, directly acting 5HT₂ receptor ligands for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents. It is a further object of this invention to provide directly acting ligands selective for 5-HT_{2B} and/or 5-HT_{2C} receptors, for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents. It is a further object of this invention to provide selective, directly acting 5-HT_{2C} receptor ligands, preferably 5-HT_{2C} receptor agonists, for use in therapy and particularly for use as anti-obesity agents.

In the present description the term "alkyl", alone or in combination, signifies a straight-chain or branched-chain alkyl group with 1 to 8 carbon atoms, preferably a straight or branched-chain alkyl group with 1-4 carbon atoms. Examples of straight-chain and branched C₁-C₈ alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, the isomeric pentyls, the isomeric hexyls, the isomeric heptyls and the isomeric octyls, preferably methyl, ethyl, propyl and isopropyl. Particularly preferred are methyl and ethyl.

The term "cycloalkyl", alone or in combination, signifies a cycloalkyl ring with 3 to 8 carbon atoms and preferably a cycloalkyl ring with 3 to 6 carbon atoms. Examples of C₃-C₈ cycloalkyl are cyclopropyl, methyl-cyclopropyl, dimethylcyclopropyl, cyclobutyl, methyl-cyclobutyl, cyclopentyl, methyl-cyclopentyl, cyclohexyl, methylcyclohexyl, dimethyl-cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl, preferably cyclopropyl and particularly cyclopentyl.

The term "alkoxy", alone or in combination, signifies a group of the formula alkyl-O- in which the term "alkyl" has the previously given significance, such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec.butoxy and tert.butoxy, preferably methoxy and ethoxy.

The term "aryloxy", alone or in combination, signifies a group of the formula aryl-O- in which the term "aryl" has the previously given significance. Phenylloxy is an example of such an aryloxy group.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 5 -

The term "haloalkyl", alone or in combination, signifies an alkyl group as previously defined, wherein one or several hydrogen atoms, preferably one hydrogen atom have / has been replaced by halogen. Examples of haloalkyl groups are trifluoromethyl, pentafluoroethyl and trichloromethyl. Preferred examples are trifluoromethyl and difluoromethyl.

The term "haloalkoxy", alone or in combination, signifies an alkoxy group as previously defined, wherein one or several hydrogen atoms, preferably one hydrogen atom have / has been replaced by halogen. Examples of haloalkoxy groups are trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy and trichloromethoxy. A preferred example is trifluoromethoxy.

10 The term "carbonyl" refer to a group of the formula $-C(O)-$.

The term "alkylthio", alone or in combination, signifies a group of the formula alkyl-S- in which the term "alkyl" has the previously given significance, such as methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio. Preferred are methylthio and ethylthio.

15 The term "arylthio", alone or in combination, signifies a group of the formula aryl-S- in which the term "aryl" has the previously given significance. Phenylthio is an example of such an arylthio group.

The term "sulphonyl", alone or in combination, signifies a group of the formula



The term "sulfoxy", alone or in combination, signifies a group of the formula



20

The term "aryl", alone or in combination, signifies a phenyl or naphthyl group which optionally carries one to three substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halogen, carboxy, alkoxy-carbonyl, aminocarbonyl, hydroxy, amino, nitro and the like, such as phenyl, p-tolyl, 4-methoxyphenyl, 4-tert.butoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-hydroxyphenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl. Preferred are phenyl, 4-fluorophenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl and particularly phenyl.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 6 -

The term "heterocyclyl", alone or in combination, signifies a saturated, partially unsaturated or aromatic 5- to 10-membered heterocycle, preferably a 5- or 6-membered ring which contains one to three hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and sulphur. If desired, it can be substituted on one to three carbon atoms by halogen, alkyl, alkoxy, oxo
5 etc. and/or on a secondary nitrogen atom (i.e. -NH-) by alkyl, cycloalkyl, aralkoxycarbonyl, alkanoyl, phenyl or phenylalkyl or on a tertiary nitrogen atom (i.e. =N-) by oxido, with halogen, alkyl, cycloalkyl and alkoxy being preferred. Examples of such heterocyclyl groups are pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrazoyl, imidazolyl (e.g. imidazol-4-yl and 1-benzyloxycarbonyl-
10 imidazol-4-yl), pyrazoyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, hexahydro-pyrimidinyl, furyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, indolyl (e.g. 2-indolyl), quinolyl (e.g. 2-quinolyl, 3-quinolyl and 1-oxido-2-quinolyl), isoquinolyl (e.g. 1-isoquinolyl and 3-isoquinolyl), tetrahydro-quinolyl (e.g. 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolyl), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl (e.g. 1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo-isoquinolyl) and quinoxalinyl. Preferred are oxazolidinone,
15 cyclobutanonyl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,4]oxadiazol-3-yl, [1,2,4]triazol-3-one-5-yl, tetrazolyl, [1,3,4]oxadiazol-2-yl, [1,3,4]thiadiazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl. Particularly preferred examples for heterocyclyl are [1,2,4]oxadiazol-3-yl or cyclobutanon-2-yl.

The term "amino", alone or in combination, signifies a primary, secondary or
20 tertiary amino group bonded via the nitrogen atom, with the secondary amino group carrying an alkyl or cycloalkyl substituent and the tertiary amino group carrying two similar or different alkyl or cycloalkyl substituents or the two nitrogen substituents together forming a ring, such as, for example, -NH₂, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, methyl-ethylamino, pyrrolidin-1-yl or piperidino etc.,
25 preferably amino, dimethylamino and diethylamino and particularly primary amino.

The term "halogen" signifies fluorine, chlorine, bromine or iodine and preferably fluorine, chlorine or bromine and particularly chlorine and bromine.

The term "carboxy", alone or in combination, signifies a -COOH group.

The term "carboxyalkyl" alone or in combination, signifies an alkyl group as
30 previously described in which one hydrogen atom has been replaced by a carboxy group. The carboxymethyl group is preferred and particularly carboxyethyl.

The term "carbamoyl" refers to a group of the formula amino-C(O)-.

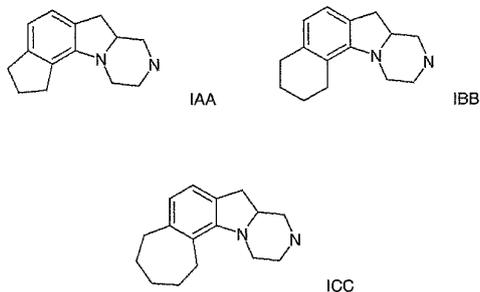
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 7 -

The term "cycloalkanonyl" refers to a cycloalkyl ring, wherein one carbon ring atom has been replaced by a $-C(O)-$ group.

- Compounds of formula I, wherein R^3 and R^4 form together with the carbon atoms to which they are attached a 5- to 7-membered carbocyclic ring, which is optionally substituted by alkyl comprise one of the following moieties IAA, IBB or ICC:



- The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to those salts which retain the biological effectiveness and properties of the free bases or free acids, which are not biologically or otherwise undesirable. The salts are formed with inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid and the like, preferably hydrochloric acid, and organic acids such as acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, maleic acid, malonic acid, succinic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid, N-acetylcystein and the like. In addition these salts may be prepared from addition of an inorganic base or an organic base to the free acid. Salts derived from an inorganic base include, but are not limited to, the sodium, potassium, lithium, ammonium, calcium, magnesium salts and the like. Salts derived from organic bases include, but are not limited to salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines and basic ion exchange resins, such as isopropylamine, trimethylamine, diethylamine, triethylamine, tripropylamine, ethanolamine, lysine,

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 8 -

arginine, N-ethylpiperidine, piperidine, polyimine resins and the like. The compound of formula I can also be present in the form of zwitterions.

The invention expressly includes pharmaceutically usable solvates of compounds according to formula I. The compounds of formula I can be solvated, e.g. hydrated. The solvation can be effected in the course of the manufacturing process or can take place e.g. as a consequence of hygroscopic properties of an initially anhydrous compound of formula I (hydration). The term pharmaceutically acceptable salts also includes physiologically usable solvates.

"Pharmaceutically acceptable esters" means that compounds of general formula (I) may be derivatised at functional groups to provide derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds in vivo. Examples of such compounds include physiologically acceptable and metabolically labile ester derivatives, such as methoxymethyl esters, methylthiomethyl esters and pivaloyloxymethyl esters. Additionally, any physiologically acceptable equivalents of the compounds of general formula (I), similar to the metabolically labile esters, which are capable of producing the parent compounds of general formula (I) in vivo, are within the scope of this invention.

In more detail, for example, the COOH groups of compounds according to formula I can be esterified. The alkyl and aralkyl esters are examples of suitable esters. The methyl, ethyl, propyl, butyl and benzyl esters are preferred esters. The methyl and ethyl esters are especially preferred. Further examples of pharmaceutically usable esters are compounds of formula I, wherein the hydroxy groups can be esterified. Examples of such esters are formate, acetate, propionate, butyrate, isobutyrate, valerate, 2-methylbutyrate, isovalerate and N,N-dimethylaminoacetate. Preferred esters are acetate and N,N-dimethylaminoacetate.

The term "lipase inhibitor" refers to compounds which are capable of inhibiting the action of lipases, for example gastric and pancreatic lipases. For example orlistat and lipstatin as described in U.S. Patent No. 4,598,089 are potent inhibitor of lipases. Lipstatin is a natural product of microbial origin, and orlistat is the result of a hydrogenation of lipstatin. Other lipase inhibitors include a class of compound commonly referred to as panclicins. Panclicins are analogues of orlistat (Mutoh et al, 1994). The term "lipase inhibitor" refers also to polymer bound lipase inhibitors for example described in International Patent Application WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). These polymers are characterized in that they have been substituted with one or more groups that inhibit lipases. The term "lipase inhibitor" also comprises pharmaceutically

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 9 -

acceptable salts of these compounds. The term "lipase inhibitor" preferably refers to orlistat.

Orlistat is a known compound useful for the control or prevention of obesity and hyperlipidemia. See, U.S. Patent No. 4,598,089, issued July 1, 1986, which also discloses processes for making orlistat and U.S. Patent No. 6,004,996, which discloses appropriate pharmaceutical compositions. Further suitable pharmaceutical compositions are described for example in International Patent Applications WO 00/09122 and WO 00/09123. Additional processes for the preparation of orlistat are disclosed in European Patent Applications Publication Nos. 185,359, 189,577, 443,449, and 524,495.

Orlistat is preferably orally administered from 60 to 720 mg per day in divided doses two to three times per day. Preferred is wherein from 180 to 360 mg, most preferably 360 mg per day of a lipase inhibitor is administered to a subject, preferably in divided doses two or, particularly, three times per day. The subject is preferably an obese or overweight human, i.e. a human with a body mass index of 25 or greater. Generally, it is preferred that the lipase inhibitor be administered within about one or two hours of ingestion of a meal containing fat. Generally, for administering a lipase inhibitor as defined above it is preferred that treatment be administered to a human who has a strong family history of obesity and has obtained a body mass index of 25 or greater.

Orlistat can be administered to humans in conventional oral compositions, such as, tablets, coated tablets, hard and soft gelatin capsules, emulsions or suspensions. Examples of carriers which can be used for tablets, coated tablets, dragées and hard gelatin capsules are lactose, other sugars and sugar alcohols like sorbitol, mannitol, maltodextrin, or other fillers; surfactants like sodium lauryl sulfate, Brij 96, or Tween 80; disintegrants like sodium starch glycolate, maize starch or derivatives thereof; polymers like povidone, crospovidone; talc; stearic acid or its salts and the like. Suitable carriers for soft gelatin capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like. Moreover, the pharmaceutical preparations can contain preserving agents, solubilizers, stabilizing agents, wetting agents, emulsifying agents, sweetening agents, coloring agents, flavoring agents, salts for varying the osmotic pressure, buffers, coating agents and antioxidants. They can also contain still other therapeutically valuable substances. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any methods known in the pharmaceutical art. Preferably, orlistat is administered according to the formulation shown in the Examples and in U.S. Patent No. 6,004,996, respectively.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 10 -

The compounds of formula I can contain several asymmetric centres and can be present in the form of optically pure enantiomers, mixtures of enantiomers such as, for example, racemates, optically pure diastereoisomers, mixtures of diastereoisomers, diastereoisomeric racemates or mixtures of diastereoisomeric racemates. The optically active forms can be obtained for example by resolution of the racemates, by asymmetric synthesis or asymmetric chromatography (chromatography with a chiral adsorbent or eluent).

Preferred compounds according to formula I are those,

wherein

10 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, aryloxy, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxy, arylsulfoxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, nitro, cyano, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, 15 alkylcarbonylamino, carboxy or heterocyclyl;

R^5 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

R^6 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, aryloxy carbonylalkyl or $-(CH_2)_n-A$;

20 R^7 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl, whereby R^7 is not hydrogen when R^6 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl or 1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-ylmethyl;

R^8 is hydrogen;

A is heterocyclyl, cycloalkanonyl or cycloalkyl substituted with hydroxy, carboxy, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl or carbamoyl;

n is 0, 1, 2 or 3;

25 and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters.

Preferred compounds according to formula I are those, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, aryloxy, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxy, arylsulfoxy, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, nitro, cyano, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, carboxy 30

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 11 -

or heterocyclyl. Also preferred are compounds according to formula I, wherein R³ and R⁴ form together with the carbon atoms to which they are attached a 5-membered carbocyclic ring optionally substituted by alkyl, wherein these compounds comprise the moiety of formula IA.

5 Further preferred compounds according to formula I are those, wherein R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy and cyano. Particularly preferred compounds of formula I are those, wherein one or two of R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from chloro, bromo, methyl, trifluoromethyl and cyano and the others are hydrogen.

10 Preferred compounds of formula I are those, wherein R⁵ is hydrogen, alkyl or cycloalkyl. Another preferred embodiment of the invention comprises compounds of formula I, wherein R⁵ is hydrogen or alkyl. Particularly preferred are compounds according to formula I, wherein R⁵ is hydrogen.

Further preferred compounds according to formula I are those, wherein R⁶ is
15 hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl or $-(CH_2)_n-A$. Particularly preferred are those compounds of formula I, wherein R⁶ is hydrogen, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl, alkoxyalkyl or $-(CH_2)_n-A$. Very preferred are compounds of formula I, wherein R⁶ is hydrogen.

A further preferred embodiment of the present invention are the compounds
20 according to formula I, wherein A is oxazolidinone, cyclobutanonyl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,4]oxadiazol-3-yl, [1,2,4]triazol-3-one-5-yl, tetrazolyl, [1,3,4]oxadiazol-2-yl, [1,3,4]thiadiazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl or 1H-imidazol-4-yl. Particularly preferred are 2-oxazolidin-2-one and cyclobutanon-2-yl.

Moreover, preferred are those compounds, wherein A is cycloalkanonyl and n is 0.
25 Likewise preferred are the compounds according to formula I, wherein A is heterocyclyl and n is 1.

Another preferred aspect of the present invention are compounds of formula I, wherein n is 0 or 1.

Preferred compounds according to formula I are those, wherein R⁷ is hydrogen or
30 alkyl. Particularly preferred are methyl and ethyl.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 12 -

Further preferred compounds according to formula I are those, wherein R⁸ is hydrogen or alkyl. Particularly preferred are compounds of formula I, wherein R⁸ is methyl. Very preferred are compounds according to formula I, wherein R⁸ is hydrogen.

5 Examples of preferred compounds of formula I are:

(2S,10aR)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone;

(2R,10aR)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone;

10 (2S,10aS)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone;

(2R,10aS)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone;

15 (10aR)-3-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-ylmethyl)-oxazolidin-2-one;

(10aS)-3-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-ylmethyl)-oxazolidin-2-one;

(10aR)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-ethanol;

20 (10aR)-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-acetic acid methyl ester;

(10aR)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-acetamide;

(4R,10aR)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

(4R,10aS)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

(4S,10aS)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

25 (4S,10aR)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

(4R,10aR)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

(4R,10aS)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 13 -

- (4R,10aS)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 5 (4R,10aR)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-9-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 10 (4R,10aS)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Chloro-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 15 (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carbonitrile;
(4R,10aR)-9-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6,7-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-6,7-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 20 (4RS,10aRS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4RS,10aSR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4RS,10aRS)-6,7,8-Tribromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4RS,10aRS)-7,8-Dibromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 14 -

- (4S,10aS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4RS,10aSR)-4-Ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4RS,10aRS)-4-Ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-8-Bromo-6-ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
5 (4R,10S,10aR)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10R,10aR)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
10 (4R,10aS)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-8-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Bromo-9-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
15 (4R,10aR)-6-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6,9-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,7,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
20 (4R,10aS)-6-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 15 -

- (4R,10aR)-4-Methyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 5 (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-6-carbonitrile;
- (4R,10aR)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 10 (4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4S,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 15 (4S,10aR)-7-chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-7-chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4S,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 20 (4S,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (10R,6aS)-10-Methyl-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluorene;

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 16 -

- (4R,10aR)-N-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-acetamide;
(4R,10aR)-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-methanol;
(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carboxylic acid butylamide;
- 5 (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10a R)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10a S)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 10 (4R,10aR)-4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS) 4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6,7-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10a R)-8-Bromo-7-fluoro-4methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 15 (4R,10a S)-8-Bromo-7-fluoro-4methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carboxylic acid diethylamide;
(4R,10aR)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Methoxymethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- 20 (4R,10aR)-7-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-6-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4S,10aS)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol; and
- 25 (4S,10aR)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 17 -

Examples of particularly preferred compounds of formula I are:

- (4R,10aR)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
5 (4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aR)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
10 (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-6-carbonitrile;
(4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
(4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole; and
(4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

- 15 Processes for the manufacture of the compounds according to formula I are an object of the present invention. The substituents and indices used in the following schemes have the significance given above unless indicated to the contrary.

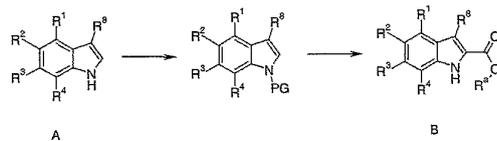
- Indoles of formula A can be prepared by methods known in the art, (e.g., T. L.
20 Gilchrist, *Heterocyclic chemistry*, 1997 or *The chemistry of heterocyclic compounds* Vol 25, 1972 or Joule, J. A. *Indoles, isoindoles, their reduced derivatives, and carbazoles*. *Rodd's Chem. Carbon Compd.* 1997 or G. W. Gribble, *J. Chem. Soc. Perkin I* 2000, 1045)

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

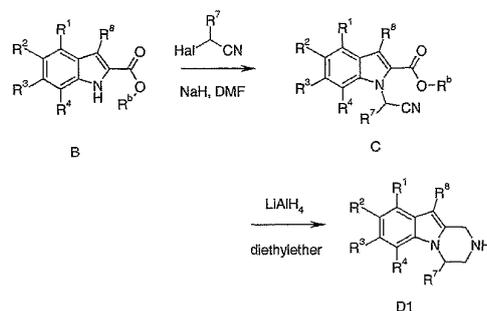
- 18 -

Scheme 1



Indole-2-carboxylates of formula B can be prepared by methods known in the art (see above) or alternatively from indoles of formula A by first protecting the indole nitrogen with a suitable protecting group (PG; e.g., tert-butoxycarbonyl (Boc)), treating the protected indole derivative with a suitable base under anhydrous conditions (e.g., with lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide in THF), reacting the intermediate anion with a chloroformate (e.g. ethyl chloroformate) and removing the protecting group (e.g., by treatment with acid for the Boc protecting group). R⁵ in scheme 1 is an alkyl group, preferably methyl or ethyl.

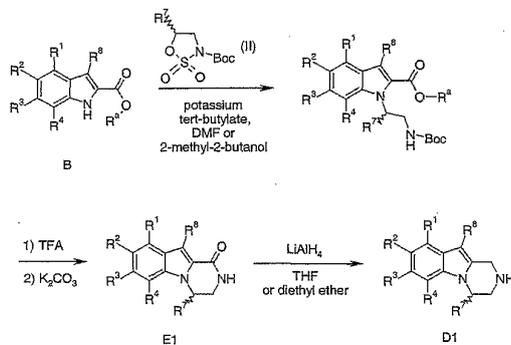
Scheme 2:



Pyrazinoindoles of formula D1 can be prepared by a process where the indole-2-carboxylate of formula B is first reacted with an alpha halo alkanenitrile (e.g., 2-bromo propionitrile) in a suitable solvent (e.g., DMF) with a suitable base (e.g., NaH). The

intermediate C is reduced and cyclized to the tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole D1 by reaction with a suitable reducing agent in a suitable solvent (e.g., LiAlH_4 in THF or diethylether). In the case where $\text{R}^7 \neq \text{H}$, the latter reduction is preferably carried out stepwise, by subsequent treatment of intermediate C with (i) borane-dimethylsulfide complex in THF, (ii) potassium carbonate in methanol, (iii) borane-dimethylsulfide complex in THF. R^b in scheme 2 is an alkyl group, preferably a lower alkyl group, preferably methyl or ethyl.

Scheme 3:



10

Pyrazinoindoles of formula D1 can also be prepared by a process where the indole-2-carboxylate of formula B is first reacted with the hitherto unknown Boc-sulfamidate (II) in a suitable solvent (e.g., DMF or 2-methyl-2-butanol) with a suitable base (e.g., potassium tert-butyrate or sodium hydride) followed by removal of the Boc protecting group and ring closure in the presence of base (e.g., potassium carbonate). The stereochemistry of the carbon atom attached to R^7 in Boc-sulfamidate II is inverted (>90% e.e.) in this reaction sequence. The intermediate amide (E1) is reduced with a suitable reducing agent in a suitable solvent (e.g., LiAlH_4 in diethyl ether or borane-dimethylsulfide complex in THF). R^a in Scheme 3 is an alkyl group, preferably a lower alkyl group, preferably methyl or ethyl.

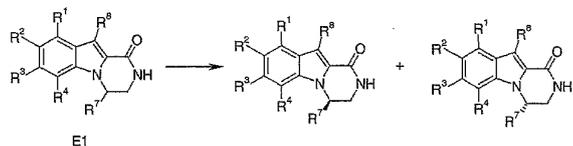
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 20 -

If racemic Boc-sulfamidate II is used in this process, the enantiomers of intermediate E1 can be obtained, e. g., by preparative chiral HPLC as depicted in scheme 4.

Scheme 4:



5

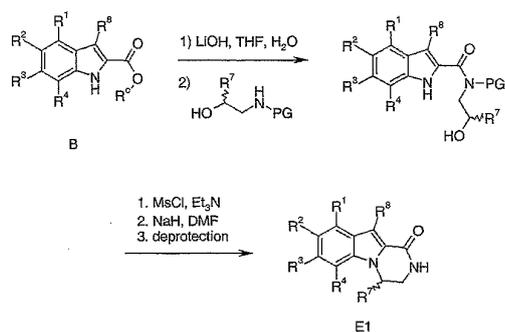
Intermediate E1 can also be prepared by a multi-step procedure starting with saponification of the ester B (e.g., with LiOH in THF/water mixtures) to the indole-2-carboxylic acid, amide coupling of the acid with a suitable aminoalcohol derivative (PG is a suitable protecting group, e.g., benzyl), transformation of the hydroxyl into a leaving group (e.g., with mesylchloride), treatment with a suitable base in a suitable solvent (e.g., NaH in DMF), and cleavage of the protective group (e. g., by hydrogenation in the presence of a palladium catalyst on carbon in the case of PG = benzyl). R^c in scheme 5 is an alkyl group, preferably a lower alkyl group, preferably methyl or ethyl.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

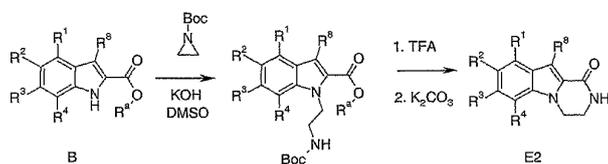
- 21 -

Scheme 5:



Intermediate E2 can also be prepared according to scheme 6, by a process where indole-2-carboxylate B is first reacted with an activated aminoethanol derivative (e.g. Boc-aziridine in a suitable solvent e.g. DMSO with a suitable base, e.g. KOH) followed by removal of the Boc protecting group and ring closure in the presence of base (e.g., potassium carbonate).

Scheme 6



10

Indole derivatives F can be prepared starting from protected o-iodoanilines (a suitable protective group, PG¹, is, N-methoxycarbonyl) by reaction with suitably substituted and optionally protected carbinols (preferred protective groups are silyl ethers,

WO 02/10169

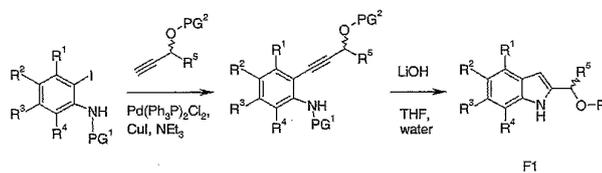
PCT/EP01/08520

- 22 -

especially preferred is tert-butyl-dimethylsilyl). The reaction proceeds in the presence of a suitable catalyst (e.g., bis-triphenylphosphine palladium dichloride and copper(I)iodide as co-catalyst) in a suitable solvent (e.g. triethylamine). The intermediate is treated with a base (e.g. LiOH in THF/water) to yield the indole derivative F1 (scheme 7).

5

Scheme 7



PG¹ and PG² are protective groups

Intermediates of formula G can be prepared according to scheme 8 by a process where the indole derivative of formula F2 is first reacted with the hitherto unknown Boc-sulfamidate (II) in a suitable solvent (e.g., DMF or 2-methyl-2-butanol) with a suitable base (e.g., NaH or potassium tert-butyrate) followed by deprotection of the alcohol (e.g., with tetrabutylammoniumfluoride) in a solvent (e.g., THF) and oxidation of the alcohol (e.g., with manganese dioxide). The stereochemistry of the carbon atom attached to R⁷ in Boc-sulfamidate II is inverted (>90% e.e.) in this reaction sequence.

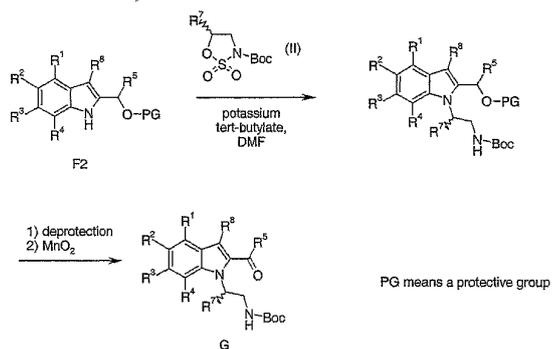
15

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 23 -

Scheme 8



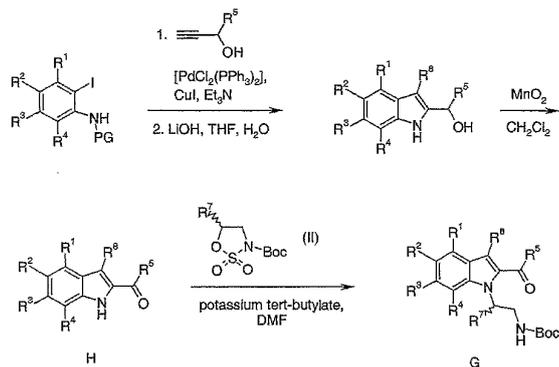
- Indole derivatives G can also be prepared according to scheme 9, starting from protected o-iodoanilines (a suitable protective group, PG¹, is, N-methoxycarbonyl) by cross-coupling reaction with propargyl alcohol derivatives in the presence of a suitable catalyst (e.g., bis-triphenylphosphine palladium dichloride and copper(I)iodide as co-catalyst) in a suitable solvent (e.g. triethylamine), followed by treatment with a base (e.g. LiOH in THF/water). The alcohol intermediate is oxidised, e. g., with manganese dioxide, to yield the indole derivative H. Alkylation of H with Boc-sulfamidate (II) in a suitable solvent (e.g., DMF or 2-methyl-2-butanol) with a suitable base (e.g., potassium tert-butyrate or NaH) leads to intermediate G. The stereochemistry of the carbon atom attached to R⁷ in Boc-sulfamidate II is inverted (>90% e.e.) in this reaction.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 24 -

Scheme 9



These intermediates of formula G can be further processed to compounds of formula D2 by either

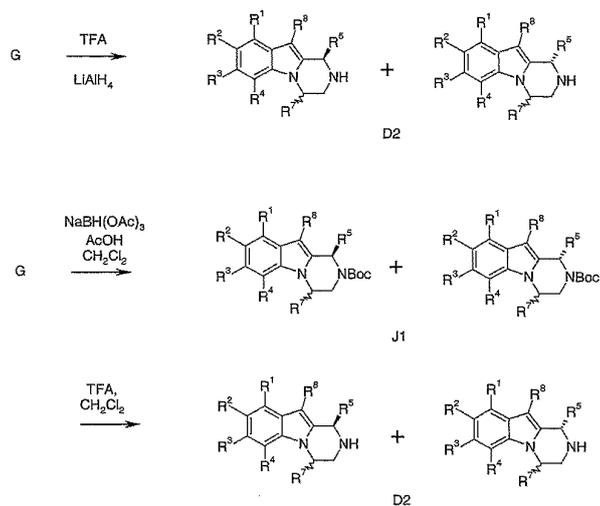
- 5 removal of the Boc protecting group (e. g., with trifluoroacetic acid) to yield an imine intermediate which is not isolated but reduced directly with lithium aluminium hydride to yield D2 as a separable mixture of epimers,
- or direct reductive amination (e.g., with sodium triacetoxyborohydride, molecular sieves and acetic acid in a suitable solvent, e.g., dichloromethane) followed deprotection of the
- 10 intermediate J1 (e.g., with trifluoroacetic acid in dichloromethane) as depicted in scheme 10.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 25 -

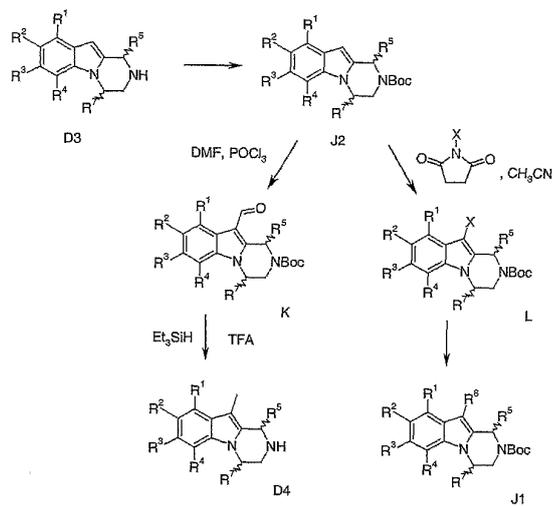
Scheme 10



Substituents R^8 can be introduced as shown in scheme 11, starting from tetrahydropyrazino[1,2-a]indole D3. To that end, the amine nitrogen of D3 is protected, e. g., as the tert-butyl carbamate to generate compound J2, which is elaborated as follows:

- a) Vilsmeier reaction yields aldehyde K, which is reduced to tetrahydropyrazino[1,2-a]indole D4, preferably with triethylsilane in trifluoroacetic acid.
- b) Halogenation (preferably with N-iodosuccinimide or N-bromosuccinimide in acetonitrile) yields halide L, which is transformed into compound J1 by cross-coupling reaction, using methods known in the art (e. g., F. Diederich, P. J. Stang (eds.), Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998)

Scheme 11



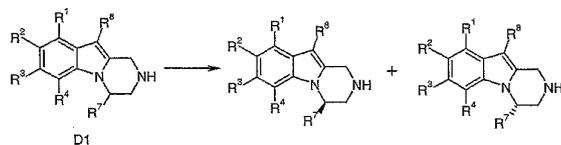
The enantiomers of tetrahydropyrazino[1,2-a]indoles D1 can be obtained either by using a chiral sulfamidate (II) or by separation of the enantiomers by preparative chiral HPLC or
 5 by crystallisation with suitable chiral acids, separation of the diastereomeric salts and isolation of the enantiomers from these salts (scheme 12). An alternative access to the enantiomers of tetrahydro-pyrazinoindoles D1 involves the separation of the enantiomers of the precursors C or G, e. g., by preparative chiral HPLC.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

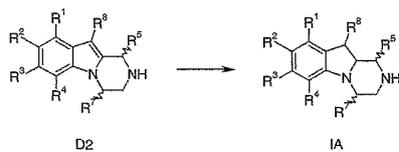
- 27 -

Scheme 12



The hexahydro-pyrazino[1,2-a]indoles of formula IA can be prepared from compounds of formula D2 by reduction with suitable reducing agents (e.g. NaBH₄) in suitable solvents or solvent mixtures, e. g., THF/TEA (scheme 13)

Scheme 13



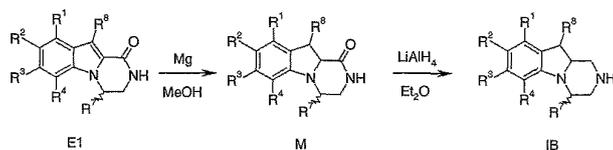
Hexahydro-pyrazino[1,2-a]indoles of formula IB can also be prepared in a two-step process from intermediate E1 where the indole moiety is reduced to produced indoline-amide M, which is then reduced under suitable conditions, e. g., LiAlH₄ in diethyl ether (scheme 14).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 28 -

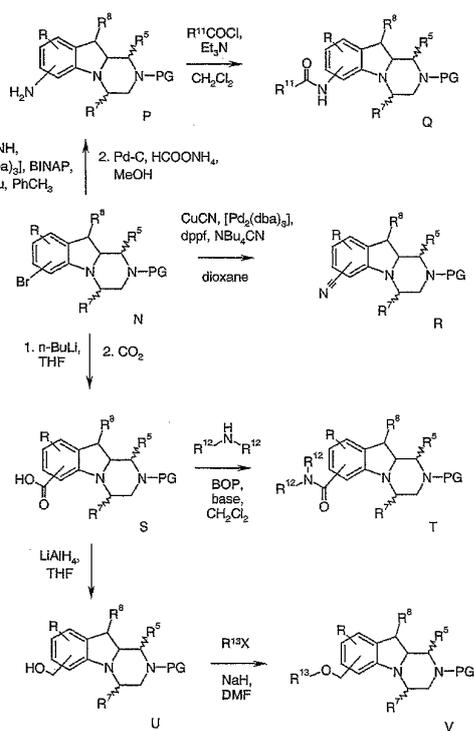
Scheme 14



- Functional groups R^1 to R^4 that do not tolerate the methods described for the pyrazino-indole synthesis can be prepared from such functional groups that do by methods known in the art (e.g. March, *Advanced Organic Chemistry* 4th edition or *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1995). In particular, the transformations outlined in scheme 15 are carried out starting from the protected bromide N (a suitable protective group, PG, is tert-butoxycarbonyl, which is introduced by standard methods; R are one or two non-interfering substituents):
- 10 a) Cross-coupling reaction with benzophenone imine using a palladium catalyst and an auxiliary ligand, e. g., 2,2'-bis(diphenylphosphino)1,1'-binaphthyl (BINAP) and subsequent hydrogenation reaction, yields amine P, which then is acylated with acid chloride $R^{11}\text{COCl}$ (R^{11} = alkyl) to produce amide Q.
 - 15 b) Cross-coupling reaction with copper cyanide using a palladium catalyst and an auxiliary ligand, e. g., 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf), yields nitrile R.
 - c) Lithiation with *n*-BuLi in THF and subsequent treatment with carbon dioxide affords carboxylic acid S, which is
 - c1) coupled with an amine $R^{12}\text{-NH-R}^{12}$ (R^{12} = H, alkyl) in the presence of a coupling agent, e. g., benzotriazol-1-yl-oxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP) and a base, e. g., 4-ethylmorpholine, to yield amide T,
 - or,
 - c2) reduced (e. g., with lithium aluminumhydride in THF) to produce alcohol U, which then is alkylated with halide $R^{13}\text{X}$ (R^{13} = alkyl, alkoxyalkyl, X = leaving group, e. g., Br, I) to afford aryl ether V.

25

Scheme 15



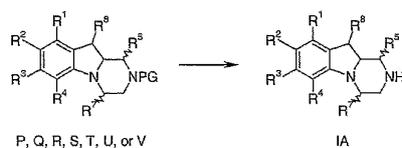
Cleavage of the protective group in compounds P, Q, R, S, T, U, or V (e. g., with acid such as trifluoroacetic acid or hydrogen chloride in a suitable solvent such as ethyl acetate in the case of PG = Boc) yields hexahydropyrazino[1,2-a]indoles IA (scheme 16).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

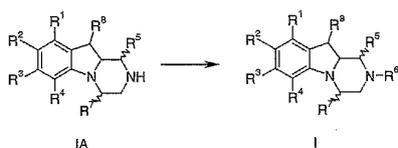
- 30 -

Scheme 16



The hexahydro-pyrazino[1,2-a]indoles of formula I can be prepared from compounds of formula IA by methods known in the art (e.g. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4 th. edition, page 411ff, 768ff, 898ff, 900ff, 1212ff.) e.g., alkylation reactions, Mannich reactions, acylation followed by reduction etc. (scheme 17).

Scheme 17



10 The hitherto unknown Boc-sulfamidate II can be prepared according to scheme 18, by treating a Boc-protected ethanolamine derivatives with thionylchloride in a suitable solvent e.g. THF or ethyl acetate in the presence of a suitable base, e.g. triethylamine or imidazole, and oxidising the intermediate (e.g., with sodium metaperiodate and ruthenium(IV)oxide) in a suitable solvent (e.g., ethyl acetate). The stereochemistry of the carbon atom attached to R⁷ remains unchanged (e.e. >97%) over this sequence. In the case where R⁷ = hydroxyalkyl, the hydroxyl is protected with a suitable protective group, preferably a silyl ether, most preferably a dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silyloxymethyl ether. The dimethyl-(1,1,2-trimethylpropyl)-silyloxymethyl ether is preferably deprotected during the conversion of intermediates C or E1 to

15

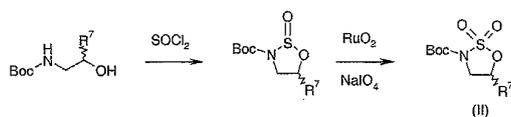
20 tetrahydropyrazino[1,2-a]indole D1, by reaction with lithium aluminum hydride.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 31 -

Scheme 18:



The compounds of formula (I) may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders associated with 5-HT₂ receptor function. The compounds may act as receptor agonists or antagonists. Preferably, the compounds may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders associated with 5-HT_{2B} and/or 5-HT_{2C} receptor function. Preferably, the compounds may be used in the treatment (including prophylactic treatment) of disorders where a 5-HT_{2C} receptor agonist is required.

The compounds of formula (I) may be used in the treatment or prevention of central nervous disorders such as depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa or premenstrual tension; damage of the central nervous system such as by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases such as encephalitis or meningitis; cardiovascular disorders such as thrombosis; gastrointestinal disorders such as dysfunction of gastrointestinal motility; diabetes insipidus; and sleep apnea.

A further aspect of the invention is a compound according to formula I for use as therapeutically active substance.

According to an other aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament comprising a compound

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 32 -

according to formula I for the treatment of disorders of the central nervous system, damage to the central nervous system, cardiovascular disorders, gastrointestinal disorders, diabetes insipidus, type II diabetes, and sleep apnoea.

5 According to a preferred aspect of this invention the disorders of the central nervous system are selected from depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality
10 disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual tension.

15 According to a preferred aspect of this invention the damage to the central nervous system is by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases, particularly wherein the toxic or infective CNS disease is encephalitis or meningitis.

A further preferred embodiment of the present invention is the above mentioned
20 use, wherein the cardiovascular disorder is thrombosis.

Also preferred is the mentioned use of the compounds according to formula I, wherein the gastrointestinal disorder is dysfunction of gastrointestinal motility.

25 Further preferred is the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament comprising a compound of formula I for the treatment of diabetes, particularly type II diabetes.

Particularly preferred is the use of a compound of formula I in the manufacture of a
30 medicament comprising a compound of formula I for the treatment of obesity.

Further preferred is a method of treatment of any of the above mentioned disorders comprising administering to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound of formula (I). Also preferred is the use or method as mentioned before,
35 wherein said treatment is prophylactic treatment.

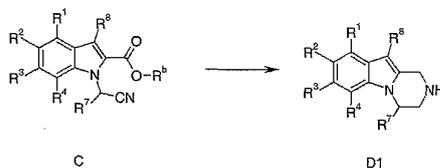
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

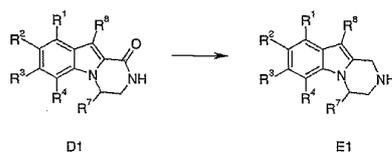
- 33 -

A further preferred embodiment of the present invention is a process for the preparation of a compound of formula I, wherein R^1 to R^8 are defined as before, R^b is alkyl and PG means a protecting group, comprising any one of the following steps:

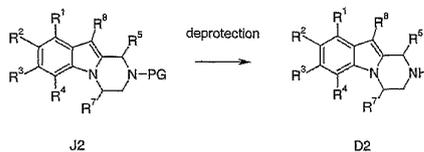
- a) preparation of a compound according to formula D1 by reacting a compound of formula C in the presence of a reducing agent, particularly preferred in the presence of lithium aluminium hydride; or



- b) preparation of a compound according to formula E1 by reacting a compound according to formula D1 in the presence of a reducing agent, particularly preferred in the presence of lithium aluminium hydride or borane-dimethylsulfide-complex; or



- c) preparation of a compound according to formula D2 by deprotection of a compound according to formula J2. Particularly preferred protecting groups (PG) are those, where N-PG signifies a carbamate or amide group. In a preferred embodiment deprotection can be performed as follows: a compound of formula J2, where PG is equal to Boc is deprotected with a mixture of dichloromethane and trifluoroacetic acid at room temperature; or

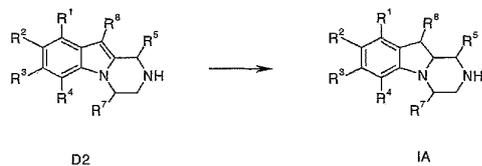


WO 02/10169

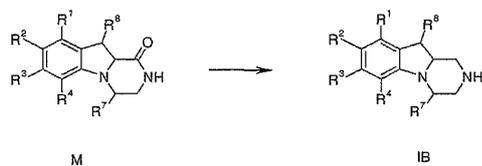
PCT/EP01/08520

- 34 -

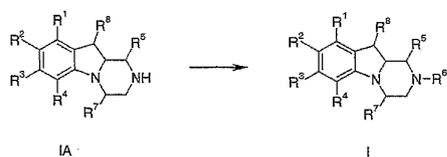
d) preparation of a compound according to formula IA by reacting a compound of formula D2 in the presence of a reducing agent, particularly preferred in the presence of sodium borohydride in a mixture of tetrahydrofuran and trifluoroacetic acid; or



5 e) preparation of a compound according to formula IB by reacting a compound of formula M in the presence of a reducing agent, particularly preferred in the presence of lithium aluminum hydride; or



f) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula IA in the presence of an alkylation or acylation agent where acylation is followed by a reduction step.



Alkylation agent means alkyl- or cycloalkyl-halogenides, functionalised alkylhalogenides like hydroxyalkylhalogenides, carbamoylhalogenides, alkoxy-carbonylhalogenides, aryloxy-carbonylalkylhalogenides or heterocyclalkylhalogenides or the respective mesylates, tosylates or triflates instead of the halogenides. Examples of alkylation agents are 2-(bromoethoxy)-*tert*-butyl-dimethylsilane, methyl bromoacetate and 2-

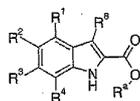
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 35 -

bromoacetamide. Acylation agent means the activated derivatives (e.g. acid chlorides) of alkyl- or cycloalkyl- carboxylic acids, heterocyclic carboxylic acids or heterocyclic alkyl carboxylic acids. Examples of acylation agents are acetyl chloride and cyclopropyl carboxylic acid chloride; or

- 5 g) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula B, wherein R¹ is alkyl in the presence of a compound of formula (II), wherein PG is a protective group preferably tert-butoxycarbonyl (Boc);



B

10

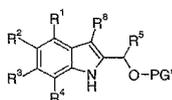


(II)

or

- h) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula F2 in the presence of a compound of formula (II) as defined before,

15



F2

wherein PG' is hydrogen or an OH-protecting group preferably trimethylsilyl, tert-butyl dimethylsilyl, acetyl, methoxymethyl or 2-tetrahydropyranyl; or

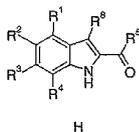
20

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 36 -

i) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula H in the presence of a compound of formula (II) as defined before



5

Another preferred aspect of this invention are the following intermediates:

(R)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

(S)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;

(4R)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole and

10 (4S)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole.

Particularly preferred intermediates are:

(S)-5-Methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

(RS)-5-Ethyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

2,2-Dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

15 (R)-5-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxyethyl]-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) in combination with a

20 pharmaceutically acceptable carrier or excipient and a method of making such a composition comprising combining a compound of formula (I) with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

A further aspect of the present invention is the above pharmaceutical composition comprising further a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor. Particularly

25 preferred is the above pharmaceutical composition, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 37 -

According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to formula I and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat. Also subject of the present invention is the mentioned method, wherein the administration is simultaneous, separate or sequential.

A further preferred embodiment of the present invention is the use of a compound of the formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor, particularly preferred, wherein the lipase inhibitor is orlistat.

The processes as described above may be carried out to give a compound of the invention in the form of a free base or as an acid addition salt. If the compound of the invention is obtained as an acid addition salt, the free base can be obtained by basifying a solution of the acid addition salt. Conversely, if the product of the process is a free base, an acid addition salt, particularly a pharmaceutically acceptable acid addition salt, may be obtained by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from basic compounds.

The compositions of the present invention may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the active compounds of the invention may be formulated for oral, buccal, intranasal, parenteral (*e.g.*, intravenous, intramuscular or subcutaneous) transdermal or rectal administration or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration, the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents (*e.g.* pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropylmethylcellulose); fillers (*e.g.* lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate); lubricants (*e.g.* magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (*e.g.* potato starch or sodium starch glycolate); or wetting agents (*e.g.* sodium lauryl sulfate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as suspending agents

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 38 -

(*e.g.* sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats); emulsifying agents (*e.g.* lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (*e.g.* almond oil, oily esters or ethyl alcohol); and preservatives (*e.g.* methyl or propyl *p*-hydroxybenzoates or sorbic acid).

For buccal administration the composition may take the form of tablets or lozenges
5 formulated in conventional manner.

The active compounds of the invention may be formulated for parenteral administration by injection, including using conventional catheterization techniques or infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form *e.g.* in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may
10 take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, *e.g.* sterile pyrogen-free water, before use.

The active compounds of the invention may also be formulated in rectal
15 compositions such as suppositories or retention enemas, *e.g.*, containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray
20 presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, *e.g.* dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or
25 suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

A proposed dose of the active compounds of the invention for oral, parenteral or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions
30 referred to above (*e.g.*, obesity) is 0.1 to 500 mg of the active ingredient per unit dose which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 39 -

The invention will now be described in detail with reference to the following examples. It will be appreciated that the invention is described by way of example only and modification of detail may be made without departing from the scope of the invention.

5

Assay Procedures

1. Binding to serotonin receptors

10 The binding of compounds of formula (I) to serotonin receptors was determined *in vitro* by standard methods. The preparations were investigated in accordance with the assays given hereinafter.

15 Method (a): For the binding to the 5-HT_{2C} receptor the 5-HT_{2C} receptors were radiolabeled with [³H]-5-HT. The affinity of the compounds for 5-HT_{2C} receptors in a CHO cell line was determined according to the procedure of D. Hoyer, G. Engel and H.O. Kalkman, *European J. Pharmacol.*, 1985, 118, 13-23.

20 Method (b): For the binding to the 5-HT_{2B} receptor the 5-HT_{2B} receptors were radiolabeled with [³H]-5-HT. The affinity of the compounds for human 5-HT_{2B} receptors in a CHO cell line was determined according to the procedure of K. Schmuck, C. Ullmer, P. Engels and H. Lubbert, *FEBS Lett.*, 1994, 342, 85-90.

25 Method (c): For the binding to the 5-HT_{2A} receptor the 5-HT_{2A} receptors were radiolabeled with [¹²⁵I]-DOI. The affinity of the compounds for 5-HT_{2A} receptors in a CHO cell line was determined according to the procedure of D. J. McKenna and S. J. Peroutka, *J. Neurosci.*, 1989, 9, 3482-90.

The thus determined activity of the compound of the Example is shown in Table 1.

30

Table 1

Compound	Method (a) Ki (2C)	Method (b) Ki (2B)	Method (c) Ki (2A)
Example 3	26 nM	110	230

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 40 -

Preferred compounds of formula I as described above have K_i (2C) values below 10000 nM; especially preferred compounds have K_i (2C) values below 1000 nM, particularly preferred compounds have K_i (2C) values below 100 nM. Most preferred compounds have K_i (2C) values below 30nM.

5

2. Functional activity

The functional activity of compounds of formula (I) was assayed using a
 10 Fluorimetric Imaging Plate reader (FLIPR). CHO cells expressing the human 5-HT_{2C} or human 5-HT_{2A} receptors were counted and plated into standard 96 well microtitre plates on the day before testing to give a confluent monolayer. The cells were then dye loaded with the calcium sensitive dye, Fluo-3-AM. Unincorporated dye was removed using an automated cell washer to leave a total volume of 100 μ L/well of assay buffer (Hanks
 15 balanced salt solution containing 20 mM Hepes and 2.5 mM probenecid). The drug (dissolved in 50 μ L of the assay buffer) was added at a rate of 70 μ L/sec to each well of the FLIPR 96 well plate during fluorescence measurements. The measurements were taken at 1 sec intervals and the maximum fluorescent signal was measured (approx 10-15 secs after
 20 100%) to which it was expressed as a percentage response (relative efficacy). Dose response curves were constructed using Graphpad Prism (Graph Software Inc.).

Table 2

Compound	h5-HT _{2c}		h5-HT _{2A}		h5-HT _{2B}	
	EC ₅₀ (nM)	Relative Efficacy (%)	EC ₅₀ (nM)	Relative Efficacy (%)	EC ₅₀ (nM)	Relative Efficacy (%)
Example 8	0.4 nM	97%	19 nM	60%	3.4nM	62%

25

The compounds of formula (I) have activity at the h5-HT_{2c} receptor in the range of 10,000 to 0.01 nM.

Preferred compounds of formula I as described above have activity at the h5-HT_{2c} receptor below 10000nM; especially preferred compounds below 1000nM, particularly
 30 preferred compounds below 100nM. Most preferred compounds have activity at the h5-HT_{2c} receptor below 30nM.

3. Efficacy

The efficacy of 5-HT_{2c} agonists was assessed for ability to induce a specific syndrome.

5

The 5-HT_{2c} syndrome is a rapid screening method to assess the in vivo efficacy of 5-HT_{2c} agonists through their ability to induce three specific behaviours in rats. The animals are dosed with either a positive control (mCPP), test compound or vehicle, either s.c. or p.o.. The animals are observed on an open bench, typically 30, 60 and 180 minutes and the degree of syndrome is assessed over a two minute period on a scale of 0-3 depending on the presence and severity of splayed limbs, hunched posture and retro-pulsion, the three specific behaviours which constitute the syndrome. Data is analysed using Kruskal-Wallis Analysis of Variance followed with appropriate post-hoc tests. All statistical analysis are conducted using Excel version 7-0 (Microsoft Corp.) and Statistica version 5.0 (Stasoft, Inc.).

10
15

The thus determined activity of the Example indicated that after a dose of 1mg/kg s.c. the compound maintains a significant pharmacological efficacy for at least 180 minutes.

20

4. Regulation of feeding behaviour

The in vivo activity of compounds of formula (1) was assayed for ability to regulate feeding behaviour by assaying food consumption in food deprived animals as follows.

25

Test compounds are assessed following acute administration. Each study utilises a between-subjects design (typically n=8) and compares the effects of doses of the test agent to those of vehicle and a positive control.

30

The anorectic drug d-fenfluramine normally serves as a positive control. The route of drug administration, drug volume and injection-test-interval are dependent upon the compounds used. A palatable wet mash, made by adding powdered lab chow and water in a ration of 1:2 and mixing to a smooth consistency, is presented in 120 mL glass jars for 60 minutes each day. Intake is measured by weighing before and after each session. Care is taken to collect all spillage. Animals are allowed to habituate to the wet mash meal for 10 days. After drug administration, animals are allowed to consume the wet mash. Food consumption is assayed at pre-determined time points (typically, 1, 2 and 4 hours after administration). Food intake data are subjected to one-way analysis of variance (ANOVA)

35

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 42 -

with drug as a between-subjects factor. A significant main effect is followed up by the performance of Dunnett's test in order to assess which treatment mean(s) are significantly different from the control mean. All statistical analyses were performed using Statistica Software, Version 5.0 (Statsoft Inc.) and Microsoft Excel 7.0 (Microsoft Corp.).

5 The thus determined activity of the Example indicated that the compounds maintain significant hypophagia 3 hours after a dose of 1 mg/kg s.c.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 43 -

Examples

Example 1

5 Mixture of (2S,10aR) and (2R,10aR)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone:

(10aR)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.10 g, 0.39 mmol) was suspended in methanol (1.5 mL). A solution of [1-cyclobutene-1,2-diy]bis(oxy)]bis(trimethyl-silane, (0.10 g, 0.43 mmol) in methanol (0.5 mL) was added, 10 the mixture was stirred for 1 d and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 99:1) yielded the desired product (78 mg, 61%), MS: m/e = 321.3 (M⁺).

Example 2

15 Mixture of (2S,10aS) and (2R,10aS)-2-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-cyclobutanone:

The title compound, MS: m/e = 321.2 (M⁺), was prepared in accordance with the general method of example 1 from (10aS)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and [1-cyclobutene-1,2-diy]bis(oxy)]bis(trimethyl-silane.

20

Example 3

(10aR)-3-(9-Bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-ylmethyl)-oxazolidin-2-one:

(10aR)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.10 g, 0.39 25 mmol) and 2-oxazolidinone (34 mg, 0.43 mmol) were dissolved in dichloromethane (5 mL). Formaldehyde (32 μ L of a 36.5% solution in water) was added and the solution was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed after drying with MgSO₄. Chromatography on silica gel (dichloromethane/ethylacetate 3:1) yielded the desired product (114 mg, 82%), MS: m/e = 352.3 (M+H⁺).

Example 4

(10aS)-3-(9-Bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-ylmethyl)-oxazolidin-2-one:

- 5 The title compound, MS: $m/e = 352.3$ ($M+H^+$) was prepared in accordance with the general method of example 3 from (10aS)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and 2-oxazolidinone.

Example 5

- 10 (10aR)-2-(9-Bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-ethanol:

- (10aR)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.10 g, 0.39 mmol) and 2-(bromoethoxy)-*tert*-butyl-dimethylsilane (88 mg, 0.39 mmol) were dissolved in acetonitrile (2 mL). Potassium carbonate (63 mg, 0.46 mmol) was added and the solution was boiled with stirring for 2 d. The solvent was removed and the residue was
15 partitioned between dichloromethane and brine. The organic phases were pooled, dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 98:2) yielded the intermediate silyl-protected alcohol (124 mg, 76%), MS: $m/e = 413.3$ ($M+H^+$).

- The intermediate was dissolved in a mixture of ethanol (3 mL) and hydrochloric acid
20 (conc. 0.1 mL) and stirred for 20 h at room temperature. Removal of the solvent was followed by partitioning between ethylacetate and saturated sodium bicarbonate. Organic phases were pooled, dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (ethylacetate) yielded the desired product (50 mg, 58%), MS: $m/e = 297.2$ ($M+H^+$).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 45 -

Example 6

(10aR)-(9-Bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-acetic acid methyl ester:

(10aR)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.07 g, 0.27 mmol) and methyl bromoacetate (43 mg, 0.27 mmol) were dissolved in acetonitrile (2 mL). Potassium carbonate (44 mg, 0.32 mmol) was added and the solution was boiled with stirring for 15 h. The solvent was removed and the residue was partitioned between dichloromethane and brine. Organic phases were pooled, dried with $MgSO_4$ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 98:2) gave (10aR)-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-acetic acid methyl ester (57 mg, 63%), MS: $m/e = 325.2 (M+H^+)$.

Example 7

(10aR)-2-(9-Bromo-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-acetamide:

The title compound, MS: $m/e = 310.1 (M+H^+)$ was prepared in accordance with the general method of example 6 from (10aR)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and 2-bromoacetamide.

Example 8

(4R,10aR)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole:

Compound 8 can be prepared as described in Example 9.

MS: $m/e=222.1(M^+)$, $\alpha_D^{20} = -73.2$

25

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 46 -

Example 9

(4R,10aS)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole:

(4R)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.180 g; 0.816 mmol) is dissolved in a tetrahydrofuran/trifluoroacetic acid mixture (1:2; 7.5 ml) and cooled to 0°C. Sodium borohydride (62 mg; 1.63 mmol) was added and the solution was stirred for 2h. The reaction mixture was poured in an aqueous NaOH solution, basified to pH 14 and extracted twice with ethyl-acetate. Organic phases were pooled, dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 9:1) gave (4R,10aR)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (81 mg, 45%) and (4R,10aS)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (17 mg, 9%).

Example 10

(4S,10aS)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole:

Example 10 can be prepared as described in Example 11.

MS: m/e=222.1(M⁺), $\alpha_D^{20} = +73.4$

Example 11

(4S,10aR)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole:

(4S)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.152 g; 0.689 mmol) is dissolved in a tetrahydrofuran/trifluoroacetic acid mixture (1:2; 7.5 ml) and cooled to 0°C. Sodium borohydride (52 mg; 1.38 mmol) is added and the solution was stirred for 2h. The reaction mixture was poured in an aqueous NaOH solution (pH was put to 14) and extracted twice with ethyl-acetate. Organic phases were pooled, dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 9:1) gave (4S,10aS)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (113 mg, 74%) and (4S,10aR)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (12 mg, 8%).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 47 -

Intermediates

(10aR)-9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and (10aS)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole:

Sodiumhydride (4.0 g, 92 mmol) was suspended in dimethylformamide (20 mL) and a solution of 4-bromo-1H-Indole-2-carboxylic acid ethyl ester (16.4 g, 61 mmol) in dimethylformamide (70 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature and after cooling to 0°C chloroacetonitrile (7.7 mL, 122 mmol) was added. After 1 h at room temperature the mixture was added to an ice/water mixture (800mL) and extracted with ethylacetate. The organic phases were pooled washed with brine, dried with MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (ethyl acetate/n-hexane 4:1) yielded 4-bromo-1-cyanomethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (13.4 g, 71 %) as a colorless solid, MS: m/e = 306.0 (M⁺).

Lithium aluminiumhydride (4.0 g, 106 mmol) was suspended in diethylether (600 mL) and 4-bromo-1-cyanomethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (13.0 g, 42 mmol) was added in portions. The mixture was boiled for 15 h, cooled to room temperature and added to saturated potassium sodium tartrate solution. Thorough washing of the filter-cake with ethyl acetate followed the filtration over Celite® to remove solids. The phases of the filtrate were separated and the water phase was extracted with ethylacetate. The organic phases were pooled, washed with brine, dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 95:5) yielded 9-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (3.6 g, 34 %) as a colorless solid, MS: m/e = 250.0 (M⁺).

9-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (3.5 g, 13.9 mmol) was dissolved in THF (15 mL) and trifluoroacetic acid (30 mL) and cooled to 0°C. Sodium borohydride (1g, 27.9 mmol) was added in portions, the mixture was stirred for 90 min at room temperature and added to an ice/water mixture (150 mL). After addition of sodium hydroxide solution (28%, 35 mL) to render the mixture basic it was extracted with dichloromethane. Organic phases were pooled, washed with brine, dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol/ammonia 180:10:1) yielded 9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (2.4 g, 68 %) as a yellowish solid, MS: m/e = 252.0 (M⁺).

9-Bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (4.8 g, 18.8 mmol) was dissolved in ethanol (42 mL) and separated into the enantiomers by chromatography on a

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 48 -

preparative Chiralpak AD[®] column with heptane/ethanol (95:5) as eluent. This yielded after evaporation of the solvent

(10aS)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (2.3 g, 48 %) $\alpha_D^{20} = -56.5$ and

5 (10aR)-9-bromo-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (2.2 g, 46 %) $\alpha_D^{20} = +49.0$.

Intermediates:

(4R)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole and (4S)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole:

Sodiumhydride (0.89 g, 20.1 mmol) was suspended in dimethylformamide (15 mL) and a solution of 6-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (2.00 g, 8.9 mmol) in dimethylformamide (8 mL) was added at 0°C. The mixture was stirred for 1 h at 0°C then 2-bromo-propionitrile (3.6 g, 23.95 mmol) was added. After 1 h at room temperature the mixture was heated at 75°C for 18 hours. The reaction mixture was then added to an ice/water mixture (100mL) and extracted with ethylacetate. The organic phases were pooled washed with brine, dried with Na₂SO₄ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (ether/n-hexane 1:4) yielded 6-chloro-1-(cyano-methyl-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (2.06 g, 67 %) as a colorless solid, MS: m/e = 277.2 (M+H⁺).

6-Chloro-1-(cyano-methyl-methyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ester ethyl (2.05 g; 7.4 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (25 mL). At 35°C borane-dimethylsulfide complex (2M in THF; 11.1 ml; 22.2 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 25 minutes, cooled to 0°C and hydrochloric acid solution (25%; 3.5 ml; 27.7 mmol) was added carefully (strong hydrogen evolution). The mixture was heated at reflux for 30 minutes then cooled to room temperature. The reaction mixture was then added to a chilled aqueous potassium carbonate solution (100mL). The organic phases were extracted with ethylacetate.

The phases were separated and the water phase was extracted with ethylacetate. Organic phases were pooled, washed with brine, dried with Na₂SO₄ and the solvent was evaporated.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 49 -

The crude residue was dissolved in dry methanol (50 ml), potassium carbonate (2.05 g; 14.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at RT over night. The reaction mixture was then added to an ice/water mixture (100mL) and extracted with ethylacetate. The organic phases were pooled washed with brine, dried with Na₂SO₄ and
5 the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 95:5) yielded 7-chloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2a]-indole-1-one (1.21 g, 69 %) as an off-white foam, MS: m/e = 234.1 (M⁺).

7-Chloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2a]-indole-1-one (1.02 g, 4.34 mmol) was dissolved in THF (30 mL). Borane-dimethylsulfide complex (2M in THF; 20 ml; 40 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 3 hours. Then the
10 reaction mixture was cooled to 0°C and an aqueous hydrochloric acid solution (25%; 1.2 ml; 9.6 mmol) was added carefully (strong hydrogen evolution) The mixture was heated at reflux for 30 minutes, cooled to room temperature then added to a chilled aqueous potassium carbonate solution (100mL). The organic phases were extracted with
15 ethylacetate.

The phases were separated and the water phase was extracted with ethylacetate. Organic phases were pooled, washed with brine, dried with Na₂SO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 95:5) yielded 7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole (0.626 g, 65 %) a yellow gum,
20 MS: m/e = 220.1 (M⁺).

7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole (548 mg, 2.48 mmol) was dissolved in ethanol (20 mL) and separated into the enantiomers by chromatography on a preparative Chiralpak AD[®] column with heptane/ethanol (9:1) as eluent. This yielded after evaporation of the solvent
25 (4R)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole (183 mg, 33 %) and (4S)-7-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2a]-indole (155 mg, 28 %)

Example 12

(4R,10aR)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:
30

a) (S)-5-Methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 50 -

To a solution of 11.15 g (S)-carbamic acid, (2-hydroxypropyl)-, 1,1-dimethylethyl ester, in 100 mL tetrahydrofuran was added at -78°C 80 mL of a 1.6 M solution of n-butyllithium in n-hexane during 15 min. The resulting mixture was warmed to -15°C and stirred for 45 min. A solution of 7.5g thionyl chloride in 50 mL tetrahydrofuran was added during 5 min. The mixture was then warmed to -15°C and stirred for 90 min. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and 10 % citric acid. The phases were separated and the organic phase was washed with sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, evaporated and purified by chromatography on silica gel with 3 : 1 hexane : ethyl acetate. The intermediate sulfamidite was taken up in 60 mL ethyl acetate and 100 mL of a 10% solution of sodium metaperiodate was added. The mixture was cooled to 0°C and 0.21 g ruthenium dioxide dihydrate was added and the mixture was stirred at this temperature for 45 min. The phases were separated and the organic phase was purified by chromatography on silica gel with 2 : 1 hexane : ethyl acetate to yield 5.3g of the title compound as white crystals after recrystallization from ethanol (m.p.: $111.6-115^{\circ}\text{C}$) $\alpha_D^{20} = +37.1$

b) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester:

Sodium hydride (0.75 g, 17 mmol) was suspended in N,N-dimethylformamide (15 mL) and a solution of 6-trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (3.6 g, 14 mmol) in N,N-dimethylformamide (15 mL) was added with cooling at 5°C . After 1 h (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (4.0 g, 17 mmol) was added and the solution was allowed to reach room temperature over the weekend. The solution was partitioned between ice water (600 mL) and diethylether (2-x 250 mL). The organic layer was washed with ice water and brine, dried (MgSO_4), and evaporated. Chromatography on silica gel with n-hexane/diethylether (4:1) yielded the title product as yellow oil (5.1 g, 88%). ISP-MS: $m/e=415.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$), $\alpha_D^{20} = -29.6$

c) (R)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one:

(R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (4.9 g, 12 mmol) was dissolved in dichloromethane (40 mL) and treated with trifluoroacetic acid (18.3 mL) at 0°C . After removal of the ice bath, the solution was stirred for 30 min, and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (40 mL), then after addition of saturated sodium bicarbonate solution (90 mL) the mixture was stirred for 20 h at room temperature. Water (100 mL)

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 51 -

was added and the mixture was extracted with dichloromethane (2 x 100mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated. Chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (1:1) yielded the title compound as a white solid (2.9 g, 90%). M.p.: 201-204°C, EI-MS: m/e = 268.2 (M⁺), $\alpha_D^{20} = +7.5$

5 d) (R)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

(R)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (2.75 g; 10 mmol) was dissolved in diethylether (200 mL) and lithium aluminium hydride (0.78 g, 21 mmol) was added in portions with cooling. The solution was stirred for 2h at reflux temperature, cooled and hydrolyzed by sequential addition of water (3.0 mL), sodium hydroxide solution (15%, 6.0 mL) and water (6.0 mL). Diethylether was added (100 mL), the mixture was filtered and the filtrate evaporated. The residue was stirred with hexane (20 mL) and diethylether (1 mL) to give the title compound as white solid (2.55 g, 97%). M.p.: 123-125°C, ISP-MS: m/e = 255.1 (M⁺), $\alpha_D^{20} = -110.0$

15 e) (4R,10aR)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

(R)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (1.0 g; 4.0 mmol) was dissolved in a tetrahydrofurane/trifluoroacetic acid mixture (1:2; 15 mL) and cooled to 0°C. Sodium borohydride (300 mg; 8.0 mmol) was added in portions and the solution was stirred for 2h. The reaction mixture was poured into ice water (60 mL) and the pH was adjusted to 14 with concentrated NaOH solution. The mixture was extracted with dichloromethane (3-x 75 mL). Organic phases were pooled, dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 9:1) gave the title compound (0.86 g, 85%) as yellowish oil. The compound was precipitated as HCl salt from diethylether solution. White solid, m.p. 221-224°C, ISP-MS: 20 m/e = 257.1 (M+H⁺), $\alpha_D^{20} = -48.1$.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 52 -

Example 13

(4R,10aS)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

The title compound was obtained as a side product in example 12 e) in 6.3% yield (64 mg yellowish oil) and precipitated as HCl salt from diethylether. White solid, m.p. 245-250 °C dec.; ISP-MS: $m/e = 257.2$ ($M+H^+$), $\alpha_D^{20} = -101.6$.

Example 14

(4R,10aS)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

10 a) 7-Ethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

7-Ethylindole (106.0 g, 0.73 mol) was dissolved in acetonitrile (1 l) and di-tert-butyl dicarbonate (191.0 g, 0.87 mol) and 4-(dimethylamino)pyridine (4.43 g, 36.0 mmol) were added successively. After 4.5 h the reaction mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography over silica gel (0.032 – 0.060 mm) with n-hexane/tert-butyl methyl ether (9/1) as eluant to yield the desired product as colourless oil (179 g, 100%). EI-MS: $m/e = 245.2$ ([M])

b) 7-Ethyl-indole-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

2,2,6,6-Tetramethylpiperidine (2.21 g, 15.6 mmol) was dissolved in 30 mL tetrahydrofuran and cooled down to -75°C . n-Butyllithium (9 mL, 14.3 mmol, 1.6M solution in n-hexane) was added while maintaining the temperature below -70°C . After 50 min., a solution of 3.2 g (13.0 mmol) 7-ethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 15 mL tetrahydrofuran was added and the temperature again kept below -70°C . After 50 min., ethyl chloroformate (1.4 mL, 14.3 mmol) was added and the temperature was allowed to rise to -50°C . After 1 h the reaction mixture was poured into 30 mL saturated aq. ammonium chloride solution and the phases separated. The aqueous phase was extracted once with 50 mL diethyl ether and the combined organic extractions were washed successively with saturated aq. ammonium chloride solution and water, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The crude reaction product was flash-chromatographed over silica gel (0.030 – 0.060 mm) with n-hexane/tert-butyl methyl ether (39/1) as eluant to give the product as a yellow oil (2.3 g, 56.2%). EI-MS: $m/e = 317.2$ ([M])

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 53 -

c) 7-Ethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

7-Ethyl-indole-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester (76.6 g, 0.24 mol) was dissolved in 450 mL dichloromethane and cooled to 0°C. Trifluoroacetic acid (150.0 mL, 1.96 mol) was added within 30 min. and after an additional 45 min. the reaction mixture
5 was concentrated at a rotary evaporator. The residue was dissolved in 300 mL dichloromethane and poured cautiously onto 500 mL saturated aq. sodium bicarbonate solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The residue was
10 suspended in 400 mL n-hexane and put in an ultrasonic bath for 15 min. The suspension was filtered and the filter cake was washed with 100 mL n-hexane. This procedure was repeated to give the desired product as a light brown solid (40.2 g, 76.6%). EI-MS: m/e = 217.1 ([M])

d) (R)-6-Ethyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Potassium tert-butyrate (2.17 g, 19.3 mmol) was added to a solution of 7-ethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (4.00 g, 18.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) at 0°C, then after 1 h (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (4.81 g, 20.2 mmol) was added and the solution was allowed to reach room temperature over 16 h. The solution was partitioned between 1 M aq. HCl solution (100
20 mL) and hexane/ethyl acetate 1:1 (200 mL). The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO₃ solution and brine, dried (MgSO₄), and evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane (80 mL) and treated with trifluoroacetic acid (20 mL) at 0°C. After removal of the ice bath, the solution was stirred for 30 min, then evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (100 mL), then after addition of
25 K₂CO₃ (25.4 g, 184 mmol) the mixture was stirred for 16 h at room temperature. Then water (200 mL) and ethyl acetate (200 mL) were added, the organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated. Chromatography (70 g SiO₂, hexane/ethyl acetate gradient) yielded a foam which was precipitated with hexane to produce the title compound (1.20 g, 29%). White solid. EI-MS: m/e = 228.3 (M⁺). The
30 optical purity was determined by gas chromatography, using a chiral BGB-176-SE column (15 m x 0.25 mm), to be 96.2% e.e.

e) (4R,10aS)-6-Ethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 54 -

Magnesium turnings (87 mg, 3.6 mmol) were added to a solution of (R)-6-Ethyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (82 mg, 0.36 mmol) in methanol (4 mL). After hydrogen gas started to evolve, the reaction mixture was kept at 10-20°C and stirred for 2 h to dissolve the magnesium completely. Then the reaction mixture was
5 poured onto 3 mL ice-cold 1 M aq. HCl, neutralized with 1 M aq. potassium phosphate solution (pH 6.85), and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated to yield the title compound (80 mg, 97%). White solid. ISP-MS: m/e = 231.2 ([M + H]⁺).

f) (4R,10aS)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

10 Lithium aluminium hydride (37 mg, 0.97 mmol) was added to a solution of (4R,10aS)-6-ethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (56 mg, 0.24 mmol) in tetrahydrofuran (3 mL) and the resulting suspension was heated to reflux for 1 h. After cooling the reaction was quenched by careful addition of 1 M aqueous sodium potassium tartrate solution (5 mL). Then methanol (5 mL) and ethyl acetate (5 mL) were added, the
15 organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated. Chromatography on 20 g SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0.1) yielded the title compound (20 mg, 38%). White solid. ISP-MS: m/e = 217.3 ([M + H]⁺).

Example 15

20 (4R,10aR)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

Lithium aluminium hydride (532 mg) was added in portions to a solution of (R)-6-ethyl-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (800 mg, 3.50 mmol) in tetrahydrofuran (30 mL) and the resulting suspension was heated to reflux for 1 h. After
25 cooling the reaction was quenched by careful addition of 1 M aqueous sodium potassium tartrate solution (50 mL). Then methanol (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) were added, the organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄), and evaporated to yield the title compound (750 mg, 100%). White solid. ISP-MS: m/e = 215.3 ([M + H]⁺).

b) (4R,10aR)-6-Ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 55 -

This compound was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6-ethyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole. White solid. ISP-MS: m/e = 217.4 ($[M + H]^+$).

5

Example 16

(4R,10aR)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (4R,10aR)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

10 (4R,10aR)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (0.64 g, 2.5 mmol) were dissolved in dichloromethane (15 mL) and di-tert-butyl dicarbonate (0.65 g, 3 mmol) dissolved in dichloromethane (2 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h and solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (n-hexane/diethylether 6:1) yielded the title product as a colourless oil (0.86 g, 96%).
15 ISP-MS: m/e = 357.3 ($M+H^+$).

b) (4R,10aR)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

4-Methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.83 g; 2.4 mmol) was dissolved in dimethylformamide (7 mL) and
20 N-bromosuccinimide (0.43 g, 2.5 mmol) was added in portions. The mixture was stirred for 1 h, added to ice water (500 mL) and extracted with diethylether (2 x 150 mL). Organic phases were pooled, washed with water, dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (n-hexane/diethylether 4:1) yielded the title product as a colourless wax (0.99 g, 98%). ISP-MS: m/e = 435.3, 437.3 ($M+H^+$).

25 c) (4R,10aR)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.35 g, 0.8 mmol) were dissolved in dichloromethane (12 mL) and trifluoroacetic acid was added (3 mL). The mixture was stirred for 1h, added to
30 N sodium hydroxide solution (50 mL) and extracted with dichloromethane (3x 40 mL). Organic phases were pooled, washed with brine, dried with $MgSO_4$ and the solvent was

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 56 -

removed in vacuo. Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 19:1) yielded the title compound as a colorless oil which was precipitated as HCl salt from diethylether (0.2 g; 73%). ISP-MS: $m/e = 335.2, 337.2 (M+H^+)$, $\alpha_D^{20} = -48.6$.

5

Example 17

(4R,10aR)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

10 The title compound, ISP-MS: $m/e = 375.4 (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

b) (R)-4,6,7-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

15 The title compound, ISP-MS: $m/e = 229.2 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -49.8$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

c) (R)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

20 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-4,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

d) (4R,10aR)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

25 The title compound, ISP-MS: $m/e = 217.3 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -8.1$, was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-4,6,7-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 57 -

Example 18

(4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride (1:1.25):

- 5 a) (R)-6-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 425.3, 427.3 (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6-bromo-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 10 b) (R)-7-Bromo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, ISP-MS: $m/e = 279.1, 281.1 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -8.9$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-6-bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

- c) (R)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 15 The title compound, ISP-MS: $m/e = 265.2, 267.2 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -115.7$, was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-bromo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

- d) (4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 20 The title compound, ISP-MS: $m/e = 267.2, 269.2 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -44.9$, was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-bromo-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

Example 19

- 25 (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

- a) (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 58 -

(4R,10aR)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.38 g, 0.8 mmol) and methyl iodide (0.25 g, 1.6 mmol) were dissolved in tert-butylmethylether (3 mL). A solution of methyl lithium in diethylether (0.66 mL, 1.6 M) was added with cooling (0°C) and stirring. The mixture was stirred for ½ h at 0°C, water (25 mL) was added and the mixture was extracted with diethylether (2 x 20 mL). Organic phases were pooled, dried with MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. Chromatography on silica gel (n-hexane/diethylether 4:1) yielded the title product as light yellow oil (0.20 g, 63%).

b) (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, ISP-MS: m/e = 271.3 (M+H⁺) and $\alpha_D^{20} = -43.3$, was prepared in accordance with the general method of example 16c) from (4R,10aR)-4,8-dimethyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

15

Example 20

(4R,10aR)-9-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, m.p.: 115-119°C, ISP-MS: m/e = 381.3 (M+H⁺) and $\alpha_D^{20} = -8.0$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 4-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

b) (R)-9-Chloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, m.p.: 180-184°C, EI-MS: m/e = 234.1 (M⁺) and $\alpha_D^{20} = +20.2$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

c) (R)-9-Chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

25

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 59 -

The title compound, ISP-MS: $m/e = 221.2$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -110.6$, was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-9-chloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and precipitated as HCl salt from diethylether.

d) (4R,10aR)-9-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
5 hydrochloride

The title compound, ISP-MS: $m/e = 223.2$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -57.4$, was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-9-chloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

10

Example 21

(4R,10aS)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) 5-Methyl-6-trifluoromethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 299.1$ (M^+), was prepared in accordance with the
15 general method of example 14a) from 5-methyl-6-trifluoromethyl-1H-indole

b) 5-Methyl-6-trifluoromethyl-indole-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 371.1$ (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 14b) from 5-methyl-6-trifluoromethyl-indole-1-carboxylic acid tert-butyl ester

20 c) 5-Methyl-6-trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, m.p.: 176-178°C and EI-MS: $m/e = 271.1$ (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 14c) from 5-methyl-6-trifluoromethyl-indole-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester 2-ethyl ester

d) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-methyl-6-trifluoromethyl-1H-
25 indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, m.p.: 103-105°C, EI-MS: $m/e = 428.1$ (M^+) and $\alpha_D^{20} = -40.3$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 5-methyl-6-

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 60 -

trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

e) (R)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, ISP-MS: $m/e = 283.1$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = +4.3$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-methyl-6-trifluoromethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

f) (4R,10aS)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

m.p.: 200-205°C, ISP-MS: $m/e = 271.3$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -103.1$, (R)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Example 22

(4R,10aR)-7-Chloro-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 399.4$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6-chloro-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

b) (R)-7-Chloro-8-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, ISP-MS: $m/e = 253.1$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -6.7$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

c) (R)-7-Chloro-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 61 -

The title compound, ISP-MS: $m/e = 239.2$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -121.7$, was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-chloro-8-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

- 5 d) (4R,10aR)-7-Chloro-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, ISP-MS: $m/e = 241.3$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -48.2$, was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-chloro-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

10

Example 23

(4R,10aS)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

- a) (4R,10aS)-4-Methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

- 15 The title compound, ISP-MS: $m/e = 357.3$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 16a) from (4R,10aS)-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

- b) (4R,10aS)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

- 20 The title compound, ISP-MS: $m/e = 435.3, 437.3$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 16b) from (4R,10aS)-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

- c) (4R,10aS)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 25 The title compound, ISP-MS: $m/e = 335.1, 337.1$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -79.1$, was prepared in accordance with the general method of example 16c) from (4R,10aS)-8-Bromo-4-methyl-7-trifluoromethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 62 -

Example 24

(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carbonitrile hydrochloric acid:

5 a) (4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 367.1, 369.1 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -36.9$, was prepared in accordance with the general method of example 16a) from (4R,10aR)-7-bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

10 b) (4R,10aR)-7-Cyano-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

(4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (0.1 g) was dissolved in dioxane (2 mL) and copper(I)cyanide (0.1 g), tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex (12 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (24 mg) and tetraethylammonium cyanide (43 mg) were added. The mixture was heated to reflux for 18 h, cooled, filtered and the filter
15 cake was washed with ethyl acetate. Saturated sodium bicarbonate solution (30 mL) was added to the filtrate, the phases were separated, the water phase was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the organic phases washed twice with saturated bicarbonate solution. Organic phases were pooled, dried with $MgSO_4$ and the solvent removed in
20 vacuo. Chromatography on silica gel (n-hexane/ethyl acetate 6:1) yielded the title compound as light yellow wax (34 mg; 40%). ISP-MS: $m/e = 314.2 (M+H^+)$.

c) (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carbonitrile hydrochloric acid:

25 The title compound, ISP-MS: $m/e = 214.3 (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 16c) from (4R,10aR)-7-cyano-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

Example 25

(4R,10aR)-9-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazine

5 5-Chloro-2-fluoroaniline (25 g, 172 mmol) was added to conc. hydrochloric acid (150 mL, 37%). The mixture was cooled (-10°C) and a solution of sodium nitrite (11.9 g, 172 mmol) in water (193 mL) was added slowly (< -5°C). This done, a solution of tin(II)chloride (118 g, 618 mmol) in conc. hydrochloric acid (116 mL) was added slowly (-6°C). The mixture was stirred for 1h, filtered through Celite® and the filter cake washed extensively with

10 water. The filtrate was adjusted to pH 14 with conc. sodium hydroxide solution and the suspension extracted with diethylether. Organic phases were pooled, washed with brine, dried with MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to yield the title compound as yellow solid (22.9 g, 83%), EI-MS: m/e = 160.0 (M⁺).

b) 2-[(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

15 (5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazine (22.5 g, 140 mmol) was dissolved in dichloromethane (80 mL). Ethyl pyruvate (16.3 mL, 140 mmol) was added slowly to this solution at room temperature. The mixture was stirred for another 1h at room temperature, added to water and extracted with dichloromethane. Organic phases were pooled, washed subsequently with hydrochloric acid (1 N) and brine and dried with

20 MgSO₄. Solvents were removed in vacuo and the residue was triturated with n-hexane to yield the title product as beige solid (22.8 g, 62.9%), ISP-MS: m/e = 259.1 (M+H⁺).

c) 4-Chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

2-[(5-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester (13.2 g, 51 mmol) was dissolved in toluene, p-toluenesulfonic acid (10 g, 51 mmol) was added and the

25 mixture was heated to reflux for 24 h with separation of water. The mixture was cooled, neutralized with saturated sodium bicarbonate (400 mL) and extracted thrice with ethyl acetate. Organic phases were pooled, washed with brine, dried with MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was triturated with hexane to yield the title product as yellowish solid (2.9 g, 23%); EI-MS: m/e = 241.1 (M⁺).

30 d) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 64 -

The title compound, ISP-MS: $m/e = 399.4$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -54.7$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 4-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 5 e) (R)-9-Chloro-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, ISP-MS: $m/e = 253.1$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = +22.7$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

- 10 f) (4R,10aR)-9-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

(R)-9-Chloro-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (1.2 g, 4.7 mmol) was dissolved in methanol and magnesium (0.69 g, 28.5 mmol) was added with stirring. Stirring was continued for 3h at room temperature, the mixture was poured onto ice water and hydrochloric acid (1 N, 23 mL) was added. The pH was adjusted to neutral with potassium phosphate buffer (1 M, pH 6.85) and the mixture was extracted with ethyl acetate. Organic phase were pooled, washed with brine, dried with $MgSO_4$ and the solvent was removed in vacuo to yield a mixture of (4R,10aR)- and (4R,10aS)-9-chloro-6-fluoro-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one. Without further

- 15 purification this mixture (1.2 g) was dissolved in diethylether (50 mL), lithium aluminium hydride (460 mg, 12.0 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 4 h. The solution was cooled and hydrolyzed by sequential addition of water (6.0 mL), sodium hydroxide solution (15%, 12.0 mL) and water (12.0 mL). Diethylether was added (300 mL), the mixture was filtered and the filtrate was evaporated after drying with $MgSO_4$.

- 20 25 Chromatography on silica gel (dichloromethane/methanol 97:3) separated the title compound (0.23 g; 20%) from the isomeric (4R,10aS)-9-chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole. The title compound was characterized as its HCl salt which precipitated from diethylether, ISP-MS: $m/e = 241.3$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -18.4$.

30

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 65 -

Example 26

(4R,10aR)-6,7-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) 2-[(2,3-Difluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

5 The title compound, EI-MS: $m/e = 242.1$ (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 25b) from 2,3-difluorophenyl hydrazine and ethyl pyruvate.

b) 6,7-Difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 225.1$ (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-[(2,3-difluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester.

10 c) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6,7-difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 383.3$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6,7-difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

d) (R)-6,7-Difluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, EI-MS: $m/e = 236.1$ (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6,7-difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

20 e) (4R,10aR)-6,7-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, EI-MS: $m/e = 224.2$ (M^+) and $\alpha_D^{20} = -27.3$, was prepared in accordance with the general method of example 25f) from (R)-6,7-difluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from its (4R,10aS)-isomer by chromatography on silica gel.

25

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 66 -

Example 27

(4R,10aS)-6,7-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

- 5 The title compound, EI-MS: $m/e = 224.2 (M^+)$ and $\alpha_D^{20} = -37.8$, was prepared in accordance with the general method of example 25f) from (R)-6,7-difluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from its (4R,10aR)-isomer by chromatography on silica gel.

Example 28

- 10 (4R,10aR)-7-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride:

a) (3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazine

The title compound, EI-MS: $m/e = 200.0 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 25a) from 3-chloro-2-fluoroaniline.

- 15 b) 2-[(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 258.1 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 25b) from (3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

c) 6-Chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 20 The title compound, EI-MS: $m/e = 241.0 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-[(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester.

d) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 25 The title compound, ISP-MS: $m/e = 399.4 (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 67 -

e) (R)-7-Chloro-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, EI-MS: $m/e = 252.1 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

5 f) (4R,10aR)-7-Chloro-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, ISP-MS: $m/e = 241.3 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -39.1$, was prepared in accordance with the general method of example 25f) from (R)-7-chloro-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from its (4R,10aS)-
10 isomer by chromatography on silica gel.

Example 29

(4RS,10aRS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (RS)-5-ethyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

15 The title compound was prepared in accordance to the general method of example 12a) from (RS)-(2-hydroxybutyl)-carbamic acid tert-butyl ester. White solid, m.p. 116-118°C (dec.).

b) (RS)-7-Bromo-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound (ISP-MS: $m/e = 293.2, 295.2 ([M + H]^+)$) was produced in accordance
20 with the general method of example 14d) from 6-bromo-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (RS)-5-ethyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester. White solid.

c) (RS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 279.1, 281.2 ([M + H]^+)$, was produced in accordance
25 with the general method of example 12d) from (RS)-7-bromo-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one. Colourless oil.

d) (4RS,10aRS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 68 -

The title compound, $m/e = 281.1, 283.1$ ($[M + H]^+$), was produced from (RS)-7-bromo-4-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole in accordance with the general method of example 12e) and separated from the isomeric (4RS,10aSR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole, by chromatography on silica gel.

5 Colourless oil.

Example 30

(4RS,10aSR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, $m/e = 281.1, 283.1$ ($[M + H]^+$), was produced as described in example 29d). Colourless gum.

10

Example 31

(4RS,10aRS)-6,7,8-Tribromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

15 Bromine (0.2 M solution in acetic acid, 0.36 mL, 72 μmol) was added dropwise to a solution of (4RS,10aRS)-7-bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (20 mg, 71 μmol) and sodium acetate (5.8 mg, 72 μmol) in acetic acid (0.5 mL) at room temperature. After 5 min the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1 M aq. sodium hydroxide solution and brine, dried (MgSO_4), and evaporated.

20 Chromatography on SiO_2 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:0.25) yielded the title compound (16 mg, 50%). Colourless gum, $m/e = 437.1, 439.1, 441.1, 443.1$ ($[M + H]^+$).

Example 32

(4RS,10aRS)-7,8-Dibromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

25 a) (4RS,10aRS)-7-Bromo-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, $m/e = 380.1, 382.1$ (M^+), was produced in accordance with the general method of example 16a) from (4RS,10aRS)-7-bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole. Colourless waxy solid.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 69 -

b) (4RS,10aRS)-7,8-Dibromo-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, $m/e = 459.2, 461.2, 463.2$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 16b) from (4RS,10aRS)-7-bromo-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. Colourless gum.

c) (4RS,10aRS)-7,8-Dibromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, $m/e = 359.0, 361.0, 363.0$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 16c) from (4RS,10aRS)-7,8-Dibromo-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. Colourless gum.

Examples 33 and 34

(4R,10aR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and (4S,10aS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

(4R,10aR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (100 mg, 0.36 mmol) was subjected to chromatographic separation using a Chiralcel[®] OD-H column and heptane/2-propanol 95:5 as the eluant. This yielded (4R,10aR)-7-bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (35 mg, 35%; colourless oil; $m/e = 281.1, 283.1$ ($[M + H]^+$); $\alpha_D^{20} : -16.5$, $\alpha_{365}^{20} : +92$, and its enantiomer, (4S,10aS)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (30 mg, 30%, colourless oil, $m/e = 281.1, 283.1$ ($[M + H]^+$); $\alpha_D^{20} : +19.9$, $\alpha_{365}^{20} : -92$).

Example 35

(4RS,10aSR)-4-Ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, $m/e = 202.2$ (M^+), was produced in accordance with the general method of example 25f) from (RS)-7-bromo-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from the isomeric (4RS,10aRS)-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole by chromatography on silica gel. Colourless gum.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 70 -

Example 36

(4RS,10aRS)-4-Ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, $m/e = 202.2$ (M^+), was produced as described in example 35.

5 Colourless gum.

Example 37

(4R,10aR)-8-Bromo-6-ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 10 Bromine (0.2 M solution in acetic acid, 0.48 mL, 96 μ mol) was added dropwise at room temperature to a solution of (4R,10aR)-6-ethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole (21 mg, 97 μ mol) and sodium acetate (8.0 mg, 97 μ mol) in acetic acid (0.5 mL). After 30 min the reaction mixture was diluted with dichloromethane and extracted with 2 M aq. potassium hydroxide solution, dried ($MgSO_4$), and evaporated.
- 15 Chromatography on SiO_2 ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 95:5:0.1) yielded the title compound (9 mg, 31%). Yellow oil. ISP-MS: $m/e = 295.3, 297.3$ ($[M + H]^+$).

Example 38

(4R,10S,10aR)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 20 a) (R)-4,6,10-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, $m/e = 229.2$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 14d) from 3,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester. White solid.

- 25 b) (R)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole oxalate

(R)-4,6,10-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (200 mg, 0.88 mmol) was reacted with lithium aluminum hydride in accordance with the general method of example 15a). The crude material obtained was dissolved in ether (10 mL) and treated

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 71 -

with oxalic acid solution (20% in ethanol, 7 mL). The precipitate was collected by filtration and dried to afford the title compound (196 mg, 74%). White solid. Anal. calc. for $C_{16}H_{20}N_2O_4$: C 63.14, H 6.62, N 9.20; found: C 62.86, H 6.87, N 8.92.

c) (4R,10S,10aR)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 5 The title compound, $m/e = 216.2 (M^+)$, was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-4,6,10-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole oxalate and separated from the isomeric (4R,10R,10aR)-4,6,10-trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole by chromatography on silica gel. Colourless oil.

10

Example 39

(4R,10R,10aR)-4,6,10-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, $m/e = 216.2 (M^+)$, was produced as described in example 38c). Colourless oil.

15

Examples 40 and 41

(4R,10aR)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

and

- 20 (4R,10aS)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

a) (Z)-2-Azido-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-acrylic acid ethyl ester

- To ethanol (200 ml) was added portionwise 6.7 g sodium metal in such a way that the temperature stayed below 50°C. After all sodium had dissolved, the temperature was brought to -5°C and a solution of 3-fluoro-4-methylbenzaldehyde (10.0 g, 0.072 mol) and azido acetic acid ethyl ester (37.4 g, 0.29 mol) in 100 ml ethanol was added while maintaining the temperature below 5°C. After 3 h the orange-red solution was poured on saturated aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate (300 ml) and water (100 ml) was added. The phases were separated, the aqueous phase was reextracted three times

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 72 -

with ethyl acetate (300 ml each) and the combined organic layers were washed with brine (400 ml) and dried over magnesium sulfate. The crude reaction product was purified by column chromatography over silical gel (0.030 – 0.063 mm) with n-hexane/tert-butyl methyl ether (50/1) as eluent to yield the title product as a yellow oil (9.8 g, 54.2%).

5 EI-MS: m/e = 249.1 (M)

b) 5-Fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

(Z)-2-Azido-3-(3-fluoro-4-methyl-phenyl)-acrylic acid ethyl ester (9.7 g, 0.039 mol) was dissolved in 80 ml p-xylene and divided into four portions which were refluxed for 1 h. The oil bath was removed and the yellow solutions were cooled to 15°C. The resulting
10 suspensions were filtered, washed with n-hexane and the solid material collected. The combined mother liquors were evaporated and the resulting oil was purified on silical gel (0.030 – 0.063 mm) with n-hexane/tert-butyl methyl ether (50/1) as eluent. The purified fractions together with the first precipitates were combined and chromatographed again to yield the desired product as a colourless solid (3.2 g, 37.2 %). EI-MS: m/e = 249.1 (M).

15 c) (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 5-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

20 Leight beige solid. ISP-MS: m/e = 379.4 (M+H⁺).

d) (R)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

25 Colourless solid. EI-MS: m/e = 232.1 (M).

e) (4R,10aR)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

and

(4R,10aS)-8-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
30 hydrochloride

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 73 -

The title compounds were produced in accordance with the general method of example 25f) from (R)-8-fluoro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

(4R,10aR) Isomer: Light brown solid. EI-MS: $m/e = 220.2$ (M).

(4R,10aS) Isomer: Light brown solid. EI-MS: $m/e = 220.2$ (M).

5

Examples 42 and 43

(4R,10aR)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole; hydrochloride and

(4R,10aS)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole; hydrochloride

a) 7-Fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

This compound (2.4 g, 27.9 %) was obtained in accordance to step b, Examples 41 and 42.

Colourless solid. EI-MS: $m/e = 249.1$ (M).

b) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 7-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Light beige solid. ISP-MS: $m/e = 379.4$ ($M+H^+$).

c) (R)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless solid. EI-MS: 232.1 (M).

d) (4R,10aR)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride and

25

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 74 -

(4R,10aS)-6-Fluoro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compounds were produced in accordance with the general method of example 25f) from (R)-6-fluoro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

5 (4R,10aR) Isomer: Off-white solid. EI-MS: $m/e = 220.2$ (M).

(4R,10aS) Isomer: Light brown solid. EI-MS: $m/e = 220.2$ (M).

Example 44

(4R,10aR)-8-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-
15 [1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Colourless solid. ISP-MS: $m/e = 387.3$ ($M+Na^+$).

b) (R)-8-Fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-1H-indole-2-
20 carboxylic acid ethyl ester.

Colourless solid. ISP-MS: $m/e = 219.2$ ($M+H^+$).

(R)-8-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

c) The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-8-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

25 Yellow oil. ISP-MS: $m/e = 205.2$ ($M+H^+$).

d) (4R,10aR)-8-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 75 -

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-8-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

Brown solid. ISP-MS: $m/e = 207.2 (M+H^+)$.

5

Examples 45 and 46

(4R,10aR)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride and (4R,10aS)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 10 a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Colourless solid. ISP-MS: $m/e = 383.3 (M+Na^+)$.

15

- b) (R)-4,6-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

- 20 Colourless powder. ISP-MS: $m/e = 215.3 (M+H^+)$.

- c) (4R,10aR)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride and (4R,10aS)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 25 25f) from (R)-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

(4R,10aR) Isomer: Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 203.2 (M+H^+)$.

(4R,10aS) Isomer: Brown solid. ISP-MS: $m/e = 203.3 (M+H^+)$.

Example 47

(4R,10aR)-7-Bromo-9-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

5 a) 6-Bromo-4-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of examples 40 and 41, steps a and b), starting from 4-bromo-2-fluorobenzaldehyde and azido acetic acid ethyl ester. Colourless powder.

¹H-NMR (CDCl₃): δ [ppm] = 1.35 (t, 3H), 4.36 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.47 (s, 10 1H), 12.4 (s, br, 1H).

b) (R)-6-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 6-bromo-4-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-15 dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Colourless solid. ISP-MS: m/e = 465.0 and 467.2 (M+Na⁺).

c) (R)-7-Bromo-9-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-6-bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4-fluoro-1H-indole-20 2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless powder. ISP-MS: m/e = 297.2 and 299.0 (M+H⁺).

c) (R)-7-Bromo-9-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-bromo-9-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

25 Colourless solid. ISP-MS: m/e = 283.0 and 285.0 (M+H⁺).

c) (4R,10aR)-7-Bromo-9-fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 77 -

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-bromo-9-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 285.0$ and 287.1 ($M+H^+$).

5

Example 48

(4R,10aR)-6-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Colourless powder. ISP-MS: $m/e = 387.3$ ($M+Na^+$).

b) (R)-6-Fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless crystals. ISP-MS: $m/e = 219.2$ ($M+H^+$).

c) (R)-6-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-6-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Yellow oil. ISP-MS: $m/e = 205.2$ ($M+H^+$).

d) (4R,10aR)-6-Fluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

25 Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 207.2$ ($M+H^+$).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 78 -

Example 49

(4R,10aR)-6,9-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
hydrochloride

- 5 a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,7-difluoro-1H-indole-2-
carboxylic acid ethyl ester

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 4,7-difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Colourless crystals. ISP-MS: $m/e = 383.3$ ($M+H^+$).

- 10 b) (R)-6,9-Difluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,7-difluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless powder. ISP-MS: $m/e = 237.1$ ($M+H^+$).

- 15 c) (4R,10aR)-6,9-Difluoro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
hydrochloride

The title compound was produced in accordance with the general method of example 25f) from (R)-6,9-difluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 225.2$ ($M+H^+$).

20

Examples 50 and 51

(4R,10aR)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
hydrochloride and

- 25 (4R,10aS)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
hydrochloride

- a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,6-dichloro-1H-indole-2-
carboxylic acid ethyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 79 -

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 4,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Yellow solid. ISP-MS: $m/e = 415.3 (M+H^+)$.

- 5 b) (R)-7,9-Dichloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless powder. ISP-MS: $m/e = 269.2 (M+H^+)$.

- 10 c) (4R,10aR)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride and

(4R,10aS)-7,9-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 15 25f) from (R)-7,9-dichloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

(4R,10aR) Isomer: Light yellow solid. ISP-MS: $m/e = 257.1 (M+H^+)$.

(4R,10aS) Isomer: Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 257.1 (M+H^+)$.

Example 52

- 20 (4R,10aR)-4,7,9-Trimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,6-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 25 The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 4,6-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Brown solid. ISP-MS: $m/e = 375.4 (M+H^+)$.

- b) (R)-4,7,9-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 80 -

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,6-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless powder. EI-MS: m/e = 228.3 (M).

- 5 c) (4R,10aR)-4,7,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was produced in accordance with the general method of example 25f) from (R)-4,7,9-trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Brown solid. ISP-MS: m/e = 217.3 (M+H⁺).

10

Example 53

(4R,10aS)-6-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

a) (R)-7-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 15 The title compound was produced in accordance with the general method of example 12b) from 7-bromo-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Yellow oil. ISP-MS: m/e = 425.3 and 427.3 (M+H⁺).

b) (R)-6-Bromo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

- 20 The title compound was produced in accordance with the general method of example 12c) from (R)-7-bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Colourless crystals. ISP-MS: m/e = 279.1 and 281.1 (M+H⁺).

c) (R)-6-Bromo-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 25 The title compound was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-6-bromo-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Beige powder. EI-MS: m/e = 264.1 and 266.1 (M).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 81 -

d) (4R,10aS)-6-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6-bromo-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride.

5 Light brown solid. ISP-MS: $m/e = 267.2$ and 269.2 ($M+H^+$).

Example 54

(4R,10aR)-7-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

10 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indole. Off-white solid, ISP MS: 221.3 ($M+H^+$)⁺

a) 6-Fluoro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

3-Fluoro-2-methyl-phenylhydrazine (8.4g, 0.06 mol) was dissolved in ethanol and the solution cooled to 0°C (ice-bath). Ethyl pyruvate (6.9ml, 0.062 mol) was added dropwise and the solution stirred 15h at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue stirred with hexane. The mixture of hydrazones that formed upon cooling in an ice-bath was filtered and dried under vacuum. Yield: 9.1g, 64%. The hydrazone mixture (7.6g, 0.032 mol) was dissolved in toluene (45ml), anhydrous p-toluenesulfonic acid (8.2g, 0.048 mol) added and the mixture heated 1h at reflux. The mixture was cooled to room temperature, poured into half-saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (8:1 to 6:1 hexane/ethyl acetate eluant) to afford the product as a light brown solid (1.68g, 24%). EI MS: 221.1 (M^+)

b) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-fluoro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6-fluoro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester. Yellow solid, ISP MS: 379.4 ($M+H^+$)⁺

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 82 -

c) (R)-7-Fluoro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-fluoro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester. White solid, ISP-MS: 233.1 (M+H)⁺

5 d) (R)-7-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-fluoro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one. Off-white solid, EI-MS: 218.1 (M⁺)

10

Example 55

(4R,10aS)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: m/e = 237.2 ([M + H]⁺), was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (see Example 56).

15

Example 56

(4R,10aR)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: m/e = 237.2 ([M + H]⁺), was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

20

a) (R)-7-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

The title compound, ISP-MS: m/e = 235.2 ([M + H]⁺), was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-chloro-4,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one. Yellow foam.

25 b) (R)-7-Chloro-4,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

The title compound (ISP-MS: m/e = 249.2 (M⁺+H)) was produced in accordance with the general method of example 14d) from 6-chloro-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 83 -

ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester. Yield: 34%. Yellow solid.

Example 57

5 (4R,10aR)-4-Methyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 273.2$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-4-methyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

10 a) (R)-4-Methyl-6-trifluoromethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-4-methyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (light yellow solid, Mp: 58-60°C; EI-MS: $m/e = 270.1$ (M^+)).

b) (R)-4-Methyl-6-trifluoromethoxy-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

15 Sodium hydride (280mg of a 60% dispersion in mineral oil, 7mmol) was added to a solution of 7-trifluoromethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (1.53g, 5.6mmol) and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (1.53g, 6.45mmol) in N,N-dimethylformamide (15mL) at 0°C. The solution was allowed to reach room temperature and stirred 36 h. Further amounts of sodium hydride (56mg)
20 and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (306mg) were added to complete the reaction. To the solution was added 10% aq. citric acid solution and the mixture stirred 1h at room temperature. The organics were extracted with ethyl acetate (2x), the combined organic phases washed with sat. aq. NaHCO_3 solution and brine, dried (Na_2SO_4), and evaporated. The residue was dissolved in
25 dichloromethane (25mL), cooled to 0°C and treated with trifluoroacetic acid (12mL). After removal of the ice bath, the solution was stirred for 30 min and evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in methanol (20mL) and K_2CO_3 (2.52g, 19.5mmol) added, and the mixture stirred 15h at room temperature. The mixture was filtered, the filtrate diluted with ethyl acetate, washed with water, dried (Na_2SO_4) and
30 evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 84 -

(hexane/ethyl acetate gradient) to afford the product as a pale yellow foam (89mg, 64%).
ISP-MS: $m/e = 285.1$ ($M^+ + H$).

c) 7-Trifluoromethoxy-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound (EI-MS: $m/e = 273.1$ (M^+)) was produced in accordance with the
5 general method of example 1c to 1e) from 7-trifluoromethoxy-1H-indole. Light brown
amorphous solid.

d) 7-Trifluoromethoxy-1H-indole

Potassium hydroxide (17.9 g, 321 mmol) was boiled for 2 h in *t*-butanol (500 mL). (2-
Trifluoromethoxy-6-trimethylsilyl ethynyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (52.8 g, 153
10 mmol) dissolved in *t*-butanol (500 mL) was added and boiling was continued for 2h. The
solvent was removed in vacuo and the residue was partitioned between diethyl ether and
water. The organic phases were washed with brine, pooled and dried with $MgSO_4$.
Evaporation of the solvent yielded 31.8 g of a brownish oil, which was purified by
chromatography on silica gel with hexane/ethylacetate (9:1). This yielded the title
15 compound, (30.2 g, 98%) as a yellow oil. (EI-MS: $m/e = 201.0$ (M^+))

e) (2-Trifluoromethoxy-6-trimethylsilyl ethynyl-phenyl)-carbamic acid ethyl ester

Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (1.1 g, 1.6 mmol) and copper(I) iodide
(0.3 g, 1.6 mmol) were added to triethylamine (600 mL) and heated with stirring for 20
min. The mixture was cooled to room temperature and (2-iodo-6-trifluoromethoxy-
20 phenyl)-carbamic acid ethyl ester (60.2 g, 160 mmol) was added. After stirring for 30 min
at room temperature trimethylsilylacetylene (21.1 g, 152 mmol) was added and the
mixture was stirred for another 2h at room temperature. Triethylamine was removed in
vacuo and the residue was partitioned between water and diethyl ether. The organic phases
were washed with 1N HCl, brine, pooled and dried with $MgSO_4$. Evaporation of the
25 solvent yielded 57 g of brownish solid, which was purified by chromatography on silica gel
with hexane/ethyl acetate (9:1). This yielded the title compound, (52.8 g, 95%) as a beige
amorphous solid. (EI-MS: $m/e = 345.0$ (M^+))

f) (2-Iodo-6-trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid ethyl ester

(2-Trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid ethyl ester (42.4 g, 0.17 mol) was dissolved in
30 THF (800 mL) and cooled to -70 °C. *sec*-BuLi in cyclohexane (280 mL, 1.3 M) was added
dropwise at this temperature with stirring. Stirring was continued for 1 h after addition
was complete. A solution of iodine (43.2 g, 0.17 mol) in THF (160 mL) was added

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 85 -

dropwise at -70°C . Stirring was continued for 1h after addition was complete and the mixture was hydrolysed with saturated ammonium chloride solution. Water was added and the mixture was extracted with diethyl ether. The organic phases were washed with 40% sodium bisulfite, water, brine, pooled and dried with MgSO_4 . Evaporation of solvent yielded the title compound, (60.2 g, 94%) as a colourless amorphous solid. (EI-MS: $m/e = 374.9$ (M^+))

g) (2-(Trifluoromethoxy-phenyl)-carbamic acid ethyl ester

2-(Trifluoromethoxy)aniline (50 g, 0.282 mol) was dissolved in DME (1000 mL) and cooled to -5°C . Sodium hydride (12.3 g, 55%, 0.282 mol) was added in portions and the suspension was allowed to warm to room temperature. Ethyl chloroformate (23.5 mL, 0.245 mol) was added drop by drop and the mixture was stirred for 2 h at room temperature and for 1.5 h at reflux after addition was complete. Hydrolysis was with water (110 mL). The phases were separated and the water phase was extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with brine, pooled and dried with MgSO_4 . Evaporation of the solvent yielded 70.6 g of a brown oil, which was purified by chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (6:1). This yielded the title compound, (44.2 g, 62%) as a beige yellow oil. (EI-MS: $m/e = 249.1$ (M^+))

Example 58 and 59

20 (4R,10aR)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

and

(4R,10aS)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

25 a) (2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-hydrazine

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25a) from 2-fluoro-5-methylaniline.

Light yellow solid. EI-MS: $m/e = 140.2$ (M).

b) 2-[(2-Fluoro-5-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 86 -

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25b) from (2-fluoro-5-methyl-phenyl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

Light yellow solid. EI-MS: $m/e = 238.2$ (M).

c) 7-Fluoro-4-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 5 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-[(2-fluoro-5-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester.

Light yellow solid. EI-MS: $m/e = 221.2$ (M).

d) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-4-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

- 10 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 7-fluoro-4-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

Light yellow solid. ISP-MS: $m/e = 401.4$ (M+Na⁺).

e) (R)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

- 15 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-fluoro-4-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Light yellow crystals. EI-MS: $m/e = 232.2$ (M).

- f) (4R,10aR)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
20 hydrochloride

and

(4R,10aS)-6-Fluoro-4,9-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole
hydrochloride

- The title compounds were prepared in accordance with the general method of example
25 25f) from (R)-6-fluoro-4,9-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

(4R,10aR) Isomer: Light yellow crystals. EI-MS: $m/e = 220.3$ (M).

(4R,10aS) Isomer: White crystalline solid. EI-MS: $m/e = 220.3$ (M).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 87 -

Example 60

(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-6-carbonitrile hydrochloride

- 5 The title compound was produced in accordance with the general method of example 24a) - c) from (4R,10aR)-6-bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

Light yellow crystals. ISP-MS: m/e = 214.3 (M+H⁺).

Example 61 and 62

- 10 (4R,10aR)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

and

(4R,10aS)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

- 15 a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-chloro-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 7-chloro-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 20 Colourless oil. EI-MS: m/e = 394.3 (M).

b) (R)-6-Chloro-4,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-chloro-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

- 25 White crystalline solid. EI-MS: m/e = 248.2 (M).

c) (4R,10aR)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 88 -

and

(4R,10aS)-6-Chloro-4,8-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compounds were prepared in accordance with the general method of example 5 25f) from (R)-6-chloro-4,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

(4R,10aR) Isomer: Light yellow crystals. ISP-MS: $m/e = 237.1$ ($M+H^+$).

(4R,10aS) Isomer: White crystalline solid. ISP-MS: $m/e = 237.1$ ($M+H^+$).

Example 63

10 (4R,10aR)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) 15 from 4,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

b) (R)-4,6,9-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-4,7-dimethyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

20 c) (R)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-4,6,9-trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

d) (4R,10aR)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 217.3$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -71.5$, was prepared in 25 accordance with the general method of example 12e) from (R)-4,6,9-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 89 -

Example 64

(4R,10aS)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (4R,10aS)-4,6,7-Trimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from (R)-4,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

b) (4R,10aS)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 217.3$ ($M+H^+$), $\alpha_D^{20} = -5.2$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from (4R,10aS)-4,6,7-trimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

10

Example 65

(4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from (R)-4,6,9-trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

b) (4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 217.4$ ($M+H^+$), $\alpha_D^{20} = +57.4$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from (4R,10aS)-4,6,9-trimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

20

Example 66

(4R,10aR)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (3-Chloro-2-methyl-phenyl)-hydrazine

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25a) from 3-chloro-2-methylaniline.

25

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 90 -

b) 2-[(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25b) from a) (3-chloro-2-methyl-phenyl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

5 c) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 6-chloro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

d) (R)-7-Chloro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

10 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-chloro-7-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

e) (R)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

15 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-7-chloro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

f) (4R,10aR)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 12e) (R)-7-chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

20

Example 67

(4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-3,4,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

25 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from (R)-7-chloro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

b) (4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 91 -

The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2$ ($M+H^+$), $\alpha_D^{20} = +32.6$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) (4R,10aS)-7-chloro-4,6-dimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

5

Example 68

Mixture of (4S,10aS) and (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (RS)-7-Chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

10 The title compound, brownish solid with m.p. 153-155°C, was produced in accordance with the general method of example 14d) from 6-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (RS)-5-ethyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

b) Mixture of (4RS,10aSR) and (4SR,10aRS)-7-chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

15 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from a) (RS)-7-chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

c) Mixture of (4S,10aS) and (4R,10aR)-7-chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

20 The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the mixture of (4RS,10aSR) and (4SR,10aRS)-7-chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from the epimeric mixture by flash chromatography with dichloromethane/methanol (93:7).

Example 69

25 Mixture of (4S,10aR) and (4R,10aS)-7-chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2$ ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the mixture of (4RS,10aSR) and (4SR,10aRS)-7-

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 92 -

chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and separated from the epimeric mixture by flash chromatography with dichloromethane/methanol (93:7).

Example 70

5 (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-7-Chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was isolated from the racemate, (RS)-7-chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one, by chiral HPLC on a ChiralPak AD column; light brown solid with m.p. 162-165°C.

10 b) (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one
and (4R,10aS)-7-chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compounds were prepared as a mixture in accordance with the general method of example 14e) from (R)-7-chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

c) (4R,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

15 The title compound, EI-MS: $m/e = 236.1$ (M^+) and $\alpha_D^{20} = -29.9$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the above mixture and separated from its epimer by flash chromatography with dichloromethane/methanol (93:7).

20

Example 71

(4R,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, EI-MS: $m/e = 236.1$ (M^+) and $\alpha_D^{20} = -80.6$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the mixture obtained in example 70b) and separated from its epimer by flash chromatography with
25 dichloromethane/methanol (93:7).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 93 -

Example 72

(4S,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (S)-7-Chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was isolated from the racemate, (RS)-7-chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one, by chiral HPLC on a ChiralPak AD column; yellow solid with m.p. 169-171°C.

b) (4S,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and (4S,10aS)-7-chloro-4-ethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compounds were prepared as a mixture in accordance with the general method of example 14e) from (S)-7-chloro-4-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

c) (4S,10aS)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = +28.2$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the above mixture and separated from its epimer by flash chromatography with dichloromethane/methanol (93:7).

Example 73

(4S,10aR)-7-Chloro-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 37.2$ ($M+H^+$) and $\alpha_D^{20} = -+40.6$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from the mixture obtained in example 72b) and separated from its epimer by flash chromatography with dichloromethane/methanol (93:7).

Example 74

(4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 94 -

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from (R)-6-chloro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

b) (4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, EI-MS: $m/e = 236.1$ (M^+), $\alpha_D^{20} = -52.6$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from (4R,10aS)-6-chloro-4,7-dimethyl-3,4,10,10a-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Example 75

(4R,10aR)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

10 a) (2-Chloro-3-methyl-phenyl)-hydrazine

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25a) from 2-chloro-3-methylaniline.

b) 2-[(2-Chloro-3-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25b) from (2-Chloro-3-methyl-phenyl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

c) 7-Chloro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-[(2-chloro-3-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester.

20 d) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-chloro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 7-chloro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

e) (R)-6-Chloro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

25 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-7-chloro-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 95 -

f) (R)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-6-chloro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

g) (4R,10aR)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 5 The title compound, ISP-MS: $m/e = 237.2 (M+H^+)$ and $\alpha_D^{20} = -111.6$, was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6-chloro-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

Example 76

- 10 (10R,6aS)-10-Methyl-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1H-8,10a-diazacyclopenta[c]fluorene hydrochloride

a) 2-(((2,3-Dihydro-1H-inden-4-yl)-hydrazono)-propionic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 247.3 (M+H^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 25b) from (2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

15 pyruvate.

b) 1,6,7,8-Tetrahydro-1-aza-as-indacene-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 229.1 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-(((2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-hydrazono)-propionic acid ethyl ester.

- 20 c) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-1-aza-as-indacene-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from b) 1,6,7,8-tetrahydro-1-aza-as-indacene-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 25 d) (R)-10-Methyl-2,3,9,10-tetrahydro-1H,8H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluorene-7-one

The title compound, EI-MS: $m/e = 240.2 (M^+)$, was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-1,6,7,8-tetrahydro-1-aza-as-indacene-2-carboxylic acid ethyl ester.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 96 -

- e) (4R,10aS)-10-Methyl-2,3,6,6a,9,10-hexahydro-1H,8H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluoren-7-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 14e) from (R)-10-methyl-2,3,9,10-tetrahydro-1H,8H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluoren-7-one.

- 5 f) (4R,10aS)-10-Methyl-2,3,6,6a,7,8,9,10-octahydro-1H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluorene hydrochloride

The title compound, ISP-MS: $m/e = 229.2$ ($M+H^+$), $\alpha_D^{20} = -67.8$, was prepared in accordance with the general method of example 14f) from (4R,10aS)-10-methyl-2,3,6,6a,9,10-hexahydro-1H,8H-8,10a-diaza-cyclopenta[c]fluoren-7-one.

10

Example 77

(4R,10aR)-N-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-acetamide; hydrochloride

- 15 a) (4R,10aR)-7-(Benzhydrylidene-amino)-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of (4R,10aR)-7-bromo-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (3.0 g, 8 mmol), benzophenone imine (1.52 g, 8 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium chloroform complex (85 mg, 0.08 mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene (153 mg, 0.24 mmol) and sodium tert-butylate (1.1 g, 11.4 mmol) in toluene (30 mL) was heated to 80°C for 3 h. After cooling the mixture was diluted with diethyl ether (300 mL) and filtered through Celite®. The solvents were evaporated and the residue was purified by chromatography on silica gel with ethylacetate/n-hexane (1:4). The title product was isolated as yellowish foam (3.4 g, 89%); ISP-MS: $m/e = 468.3$ ($M+H^+$).

- 25 b) (4R,10aR)-7-Amino-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

A mixture of (4R,10aR)-7-(benzhydrylidene-amino)-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (3.35 g, 7.2 mmol), ammonium formate (6.8 g, 107 mmol) and palladium on carbon (1.5 g, 5%) in methanol (35 mL) was 30 heated to 60°C for 1 h. After cooling the mixture was diluted with dichloromethane (100 mL) and filtered. The filtrate was washed with water (100 mL), the water phase was

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 97 -

extracted with dichloromethane, and organic phases were pooled and dried with $MgSO_4$. The solvents were removed in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel with ethylacetate/n-hexane (1:1). The title product was isolated as yellow foam (1.15 g, 53%); ISP-MS: $m/e = 304.4 (M+H^+)$.

- 5 c) (4R,10aR)-N-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-acetamide; hydrochloride

A mixture of (4R,10aR)-7-amino-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (300 mg, 1 mmol), triethylamine (0.3 mL, 2.2 mmol) and acetyl chloride (0.07 mL, 1 mmol) in dichloromethane (6 mL) was stirred for 30 min. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel with ethylacetate/n-hexane (1:1) to yield 230 mg of the Boc-protected acetamide. This was then deprotected by stirring for 1 h in trifluoroacetic acid (2 mL) at room temperature. Saturated sodium bicarbonate solution (40 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane. Organic phases were pooled, dried with $MgSO_4$, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol (9:1). The title product was isolated and precipitated as hydrochloride salt from ethylacetate. Beige solid (97 mg, 35%); m.p. > 250 °C dec., EI-MS: $m/e = 245.3 (M^+)$.

20

Example 78

(4R,10aR)-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-methanol; hydrochloride

- a) (4R,10aR)-4-Methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2,7-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester
- 25 (4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (5.4 g, 15 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (90 mL) and cooled to -78°C. n-Butyllithium (12.8 mL, 1.6 N in n-hexane) was added slowly and the yellow mixture was stirred for another 30 min at -78°C after addition was finished. Carbon dioxide gas was bubbled through the mixture for 30 min, cooling was removed and the mixture was hydrolyzed by adding it to a mixture of ice and water (200 g). 1 N Sodium hydroxide solution (250 mL) was added and the mixture washed with diethylether (100 mL). The organic phase was extracted twice with 1 N sodium hydroxide solution; the water phases were pooled and acidified to pH 1.7 with 1 N hydrochloric acid. The water phase was extracted with diethylether (3 x 300mL), organic phases were pooled and dried

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 98 -

with $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the residue was triturated with diethylether/*n*-hexane (1:3). The title product was isolated as colorless solid (4.1 g, 85%); ISN-MS: $m/e = 331.3$ (M⁺); $\alpha_D^{20} = -42.8$.

- b) (4R,10aR)-7-Hydroxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

(4R,10aR)-4-Methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2,7-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester (250 mg, 0.75 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL). Lithium aluminium hydride (75 mg, 1.5 mmol) was added in portions and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. Water (0.2 mL), sodium hydroxide solution (0.4 mL, 15%) and water (0.6 mL) were added sequentially, the mixture was diluted with diethylether (15 mL) and dried with Na_2SO_4 . The solvents were removed in vacuo and the residue was purified by chromatography on silica gel with ethylacetate/*n*-hexane (2:1). The title product was isolated as light yellow oil (163 mg, 68%); ISP-MS: $m/e = 319.4$ (M+H⁺).

- c) (4R,10aR)-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-methanol; hydrochloride

A mixture of (4R,10aR)-7-hydroxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (160 mg, 0.5 mmol), trifluoroacetic acid (2 mL) and dichloromethane (3 mL) was stirred for 1h at room temperature. Saturated sodium bicarbonate solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane. Organic phases were pooled, dried with Na_2SO_4 , the solvent was removed in vacuo and the residue was precipitated as hydrochloride salt from ethylacetate to yield the title compound. Beige solid (84 mg, 65%); m.p. 66 °C dec., ISP-MS: $m/e = 219.3$ (M+H⁺).

25

Example 79

(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carboxylic acid butylamide; hydrochloride

- a) (4R,10aR)-7-Butylcarbamoyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester
- (4R,10aR)-4-Methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2,7-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester (300 mg, 0.9 mmol) was dissolved in dichloromethane (5 mL). *N*-Butylamine (0.45 mL, 4.5 mmol), 4-ethylmorpholine (0.57 mL, 4.5 mmol) and BOP (0.42 g, 0.95 mmol) was added and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. The

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 99 -

mixture was added to 1 N hydrochloric acid (20 mL) and extracted with diethylether (2x50 mL). Organic phases were pooled, washed with water, 2 N sodium bicarbonate, water and brine to be finally dried with MgSO₄. The solvents were removed in vacuo to yield the title compound as colorless foam (346 mg, 98%); ISP-MS: m/e = 332.3 (M+H⁺).

- 5 b) (4R,10aR)-(4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-7-yl)-methanol; hydrochloride

This compound was prepared in accordance with the general method of example 78c) from (4R,10aR)-7-butylcarbamoyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. White solid. M.p. 125°C dec.; ISP-MS: m/e = 288.3 (M+H⁺); $\alpha_D^{20} = -43.0$.

Example 80

(4R,10aR)-4,8-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole trifluoroacetate

- 15 a) (R)-1-(2-tert-Butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

- 20 b) (R)-4,8-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

- c) (R)-4,8-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

- 25 The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-4,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

- d) (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole trifluoroacetate

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 101 -

sulfate and purified by chromatography on silica gel with hexane: ethyl acetate=4:1 to yield 1.92 g (4-bromo-2-{3-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-prop-1-ynyl}-5-methyl-phenyl)-carbamic acid methyl ester as a light brown oil. MS: $M+NH_4^+$ =457.0 $M+Na^+$ =462.2

- 5 d) 5-Bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-1H-indole

To a suspension of 0.5144 g lithium hydroxide in 37 ml dimethylsulfoxide and 3.7 ml water was added 1.800 g (4-bromo-2-{3-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-prop-1-ynyl}-5-methyl-phenyl)-carbamic acid methyl ester and the mixture was heated 2h at 80°C. Water and ethyl acetate were added. The pH was adjusted to 6.00 by addition of hydrochloric acid. The phases were separated and the organic phase was washed with 10% sodium bicarbonate and brine and purified by chromatography on silica gel with hexane: ethyl acetate=9:1 to yield 0.97 g 5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-1H-indole as a colourless oil. EI-MS: $M=383.1$

- 15 e) (R)-(2-{5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-indol-1-yl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of 0.95 g 5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-1H-indole in 10 ml N,N-dimethylformamide was added 0.143 g sodium hydride 55-65% in oil and the mixture was stirred 30min at room temperature. To the resulting mixture was added (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.703 g) and the mixture was stirred 2h at room temperature. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated and the organic phase was washed with 10% citric acid and brine, dried over magnesium sulfate and purified by chromatography on silica gel with hexane: ethyl acetate= 5 : 1 to yield 0.789 g (R)-(2-{5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-indol-1-yl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester as a slightly yellow oil. ISP-MS: $M+H=541.3$

- f) (R)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

30 A mixture of 0.75 g (R)-(2-{5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-6-methyl-indol-1-yl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester and 0.52 g ammonium fluoride in 7.5 ml methanol was stirred 18h at room temperature. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated and the organic phase was washed with 10% citric acid, 10% sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 102 -

residue was taken up in 6 ml dichloromethane and 0.59 g manganese dioxide was added. The mixture was stirred 2h at room temperature. The solids were removed by filtration over dicalite and the filtrate was evaporated to dryness. The residue was taken up in 5 ml dichloromethane and 0.072 ml acetic acid and 1.00 g molecular sieve (powder, 4Å) were added. To the resulting suspension was added 0.536 g triacetoxyborohydride, and the mixture was stirred 1h at room temperature. Another 0.536 g triacetoxyborohydride was added and the mixture was stirred 1h. The solids were removed by filtration over dicalite and the filtrate was purified by chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 2 : 1 to yield 0.295 g of the title compound as a yellow solid melting at 113-114°C after crystallisation from hexane.

g) (R)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

A solution of 0.12 g (R)-8-bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester in 3 ml of a 2M solution of hydrochloric acid in ethyl acetate was stirred at room temperature under argon for 2h. The precipitate was collected by filtration and dried to constant weight to yield the title compound (0.065 g) as off-white crystals. m.p.: 241°C (dec.); ISP-MS: M+H=279.1; HNMR: (250 MHz, DMSO-d₆, δ [ppm]) 1.50 (d, J=6.5Hz, 3H); 2.45 (s, 3H); 3.48-3.74 (m, 2H); 4.36-4.58 (m, 2H); 4.74-4.89 (m, 1H); 6.35 (s, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.78(s, 1H)

h) (4R,10a R)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and (4R,10a S)-8-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

In analogy to example 12e) the title compounds were obtained from (R) 8-bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole; by reduction with sodium borohydride in the presence of trifluoroacetic acid. The diastereomeric products were separated by chromatography on silica gel. The more polar compound was assigned the trans configuration. The relative stereochemistry was determined on the basis of the proton NMR spectra and the rf. values.

ISP-MS: M+H= 281.1 and 283.1

30

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 103 -

Examples 83 and 84

(4R,10aS) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and

(4R,10aR) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-4,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid
5 tert-butyl ester

To a solution of 1.52 g (R)-8-bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester in 15 ml ethanol was added 0.15 g 10% palladium on charcoal and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 6h. A further 0.15 g 10% palladium on charcoal was added and the mixture was stirred a further 10 6h under a hydrogen atmosphere. Again 0.15 g 10% palladium on charcoal was added and the mixture was stirred a further 6h under a hydrogen atmosphere. The catalyst was removed by filtration over dicalite and the filtrate was evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel with hexane : ethyl acetate = 4 : 1 to yield 0.59 g (R)-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl 15 ester as a white foam. MS: (M+H) = 301.3

b) (R)-4,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound (MS: M+H=201.2; mp.: 245°C (dec)) was produced in analogy with method of example 81 from (R)-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. HNMR: (250 MHz, DMSO-d₆, δ [ppm]) 1.51 20 (d, J=6.5Hz, 3H); 2.43 (s, 3H); 3.50-3.74 (m, 2H); 4.36-4.58 (m, 2H); 4.74-4.89 (m, 1H); 6.34 (s, 1H); 6.82 (d, J=7Hz, 1H); 7.38(s, 1H); 7.41(d, J=7Hz, 1H)

c) (4R,10aS) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and
(4R,10aR) 4,7-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

In analogy to example 12e the title compounds were obtained from (R)-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester; by reduction 25 with sodium borohydride in the presence of trifluoroacetic acid. The diastereomeric products were separated by chromatography on silica gel. The more polar compound was assigned the trans configuration. The relative stereochemistry was determined on the basis of the proton NMR spectra and the rf. Values.

30 MS: M+H=203.2

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 104 -

Examples 85 and 86

(4R,10aR)-4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and

(4R,10aS) 4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (R)-4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid
5 tert-butyl ester

To a solution of 1.18 g (R)-8-bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-
a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester in 12 ml dioxane were added 0.36g
tetrakis(triphenyl)phosphinopalladium, 1.29 g potassium carbonate and 0.39
trimethylboroxine and the mixture was heated 1h at reflux. The reaction mixture was
10 partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated and the organic
phase was washed with 10% sodium bicarbonate, 10% citric acid and brine, dried over
magnesium sulfate and purified by chromatography on silica gel with hexane : ethyl
acetate= 3 : 1 to yield 0.62 g (R)-4,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-
2-carboxylic acid tert-butyl ester as slightly yellow foam. MS: (M+H) = 315.4

15 b) (R)-4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound (MS: M+H=215.3) was produced in analogy with the method of
example 81 from (R)-4,7,8-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-
carboxylic acid tert-butyl ester. The material was isolated as the free amine base by
chromatography on silica gel with dichloromethane : methanol : ammonia = 9 : 1 : 0.1
20 in the form of a light yellow oil.

¹H NMR: (250 MHz, CDCl₃, δ [ppm]) 1.47 (d, J=6.5Hz, 3H); 2.33 (s, 3H); 2.38 (s, 3H);
3.07-3.42 (m, 2H); 4.06-4.26 (m, 2H); 4.34-4.42 (m, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.31(s,
1H)

c) (4R,10aR) 4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole and
25 (4R,10aS) 4,7,8-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

In analogy to example 12e) the title compounds were obtained from (R)-4,7,8-trimethyl-
1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester; by reduction
with sodium borohydride in the presence of trifluoroacetic acid. The diastereomeric
products were separated by chromatography on silica gel. The more polar compound was
30 assigned the trans configuration. The relative stereochemistry was determined on the basis
of the proton NMR spectra and the rf. values.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 105 -

MS: M+H=217.3

Example 87

(4R,10aR)-6,7-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

5 a) (R)-6,7-Dichloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, $m/e = 269.2$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 14d) from 6,7-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester. White solid.

10 b) (R)-6,7-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, $m/e = 255.1$ ($[M - Cl]^+$), was produced in accordance with the general method of example 12d) from (R)-6,7-dichloro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one and precipitated as the HCl salt. White solid.

15 c) (4R,10aR)-6,7-Dichloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 257.0$ ($[M + H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6,7-dichloro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride. Light brown oil.

20

Example 88

(4R,10aS)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

a) 7-Bromo-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

25 2-Bromo-4-fluoro-phenylhydrazine (20g, 0.097 mol) was dissolved in ethanol and the solution cooled to 0°C (ice-bath). Ethyl pyruvate (11.3ml, 0.101 mol) was added dropwise and the solution stirred 15h at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue stirred with hexane. The mixture of hydrazones that

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 106 -

formed upon cooling in an ice-bath was filtered and dried under vacuum. Yield 24.4g, 82%. The hydrazone mixture (22g, 0.073 mol) was dissolved in Eaton's reagent (230 ml) and the mixture heated 3h at 50°C. The mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane and added to saturated aqueous sodium hydrogen carbonate. The phases were separated and the aqueous phase extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water, dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was taken up in diethyl ether, and hexane added whereupon part of the product precipitated. This was filtered and the mother liquor purified by column chromatography on silica gel (5:1 toluene/hexane eluant) to afford the product as a light yellow solid (14.1g, 68%). Mp: 125°C, EI MS: 285.0 (M⁺)

b) (R)-7-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: m/e = (M+H⁺), was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 7-bromo-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (10.0g, 0.035mol) and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (10g, 0.042mol). The product was isolated as a viscous yellow oil, (10.1g, 65%); ISP MS: 445.3 (M+H)⁺

c) (R)-6-Bromo-8-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-7-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (8.8g, 0.0199mol). Yield: 4.1g, 70% White solid, Mp: 188°C, ISP-MS: 297.2 (M+H)⁺

d) (R)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

(R)-6-Bromo-8-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (1.2g, 4.04mMol) was dissolved in N,N-dimethylformamide under an argon atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.45g, 0.4mMol) and potassium carbonate (1.56g, 12.11mMol) were added. The mixture was stirred 5min at room temperature before the addition of trimethylboroxine (0.55ml, 4.04mMol). The mixture was heated overnight at 110°C, cooled to room temperature and filtered over celite, washing with tetrahydrofuran. The solvents were evaporated to dryness and the residue purified by column chromatography on silica gel (1:1 to 3:1 ethyl acetate/toluene eluant) to afford the title compound as an off-white solid, (300mg, 32%); ISP-MS: 233.1 (M+H⁺)

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 107 -

e) (4R,10aS)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 25f from (R)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one (106mg), followed by conversion to the hydrochloride (Ethyl acetate/HCl). (Yield: 23mg, 32%), light brown solid, ISP MS: 221.3 (M+H)⁺

Example 89

(4R,10a R)-8-Bromo-7-fluoro-4methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

a) (4-Bromo-3-fluoro-phenyl)-carbamic acid methyl ester

The title compound, m.p. 121-122°C, was prepared in accordance with the general method of example 81a) from 4-bromo-3-fluoroaniline and methyl chloroformate.

b) (4-Bromo-5-fluoro-2-iodo-phenyl)-carbamic acid methyl ester

The title compound, m.p. 101-102°C, was prepared in accordance with the general method of example 81b) from (4-bromo-3-fluoro-phenyl)-carbamic acid methyl ester.

c) 5-Bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxyethyl]-6-fluoro-1H-indole

The title compound, ISP-MS: m/e = 302.0, 300.0 ([M + H]⁺), was prepared in accordance with the general method of example 81c and d) from (4-bromo-5-fluoro-2-iodo-phenyl)-carbamic acid methyl ester.

d) (R)-8-Bromo-7-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, ISP-MS: m/e = 383.2 ([M + H]⁺) and m.p. 116-118°C, was prepared in accordance with the general method of example 81e and f) from 5-bromo-2-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxyethyl]-6-fluoro-1H-indole and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

e) (R)-8-Bromo-7-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 108 -

The title compound, m.p. 232°C, was prepared in accordance with the general method of example 81g) from (R)-8-bromo-7-fluoro-4-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester.

f) (4R,10aR)-8-Bromo-7-fluoro-4methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: m/e = 287.1, 285.0 ($[M + H]^+$), was prepared in accordance with the general method of example 81h) from (R)-8-bromo-7-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole and separated from its diastereomer by chromatography on silica gel.

10

Example 90

(4R,10aS)-8-Bromo-7-fluoro-4methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: m/e = 287.1, 285.0 ($[M + H]^+$), was prepared in accordance with the general method of example 81h) from (R)-8-bromo-7-fluoro-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole and separated from its diastereomer by chromatography on silica gel.

Example 91

(4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carboxylic acid diethylamide hydrochloride

a) (4R,10aR)-7-Diethylcarbamoyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound; ISP-MS: m/e = 388.3 ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 79a) from (4R,10aR)-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2,7-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester and N,N-diethylamine.

b) (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-7-carboxylic acid diethylamide hydrochloride

The title compound was prepared in accordance with the general method of example 78c) from (4R,10aR)-7-diethylcarbamoyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-

30

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 109 -

a) indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. Yellowish solid. M.p. 97°C dec.; ISP-MS: m/e = 288.3 (M+H⁺); $\alpha_D^{20} = -36.8$.

Example 92

5 (4R,10aR)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
hydrochloride

a) (R)- 8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole; hydrochloride

The title compound, ISP-MS: m/e = 219.3 ([M - Cl]⁺), was produced in accordance with
the general method of example 12d) from (R)- 8-fluoro-4,6-dimethyl-3,4-dihydro-

10 pyrazino[1,2-a]indol-1-one and precipitated as HCl salt from diethylether solution. Light
brown solid.

b) (4R,10aR)-8-Fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
hydrochloride

The title compound, ISP-MS: m/e = 221.2 ([M - Cl]⁺) was produced in accordance with
15 the general method of example 12e) from (R)- 8-fluoro-4,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
pyrazino[1,2-a]indole; hydrochloride. Light yellow solid.

Example 93

20 (4R,10aR)-7-Methoxymethyl-4-methyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-
a]indole

a) (4R,10aR)-7-Methoxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-
a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

Sodium hydride (55-65% dispersion in mineral oil, 27 mg, 0.67 mmol) was added to a
solution of (4R,10aR)-7-hydroxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-
25 pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (200 mg, 0.63 mmol) in N,N-
dimethylformamide (5 mL) at r.t., then after 1 h iodomethane (89 mg, 0.63 mmol) was
added and the reaction mixture was stirred 2 h at 50°C. After cooling another portion of
sodium hydride (27 mg, 0.67 mmol) was added, then after the addition of a second
equivalent of iodomethane (89 mg, 0.63 mmol) the reaction mixture was stirred 2 h at
30 50°C. After cooling the reaction mixture was poured onto ice and extracted with ether (30
mL), the organic layer was washed with half-saturated brine, dried (MgSO₄), and
concentrated. Chromatography on SiO₂ (Hexane/EtOAc 3:1) yielded the title compound
(109 mg, 52%). Light yellow oil, ISP-MS: m/e = 333.3 ([M+H]⁺).

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 110 -

b) (4R,10aR)-7-Methoxymethyl-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 233.2$ ($[M+H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 78c) from (4R,10aR)-7-methoxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. Light yellow oil.

Example 94

(4R,10aR)-7-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

10 a) (4R,10aR)-7-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 377.4$ ($[M+H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 93a) from (4R,10aR)-7-hydroxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester and 2-bromoethyl methyl ether. Light yellow oil.

15 b) (4R,10aR)-7-(2-Methoxy-ethoxymethyl)-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 277.3$ ($[M+H]^+$), was produced in accordance with the general method of example 78c) from (4R,10aR)-7-methoxymethyl-4-methyl-3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indole-2-carboxylic acid tert-butyl ester. Light yellow oil.

Example 95

25 (4R,10aR)-6-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

a) (2-Bromo-3-methyl-phenyl)-hydrazine

The title compound, ISP-MS: $m/e = 184$ and 186.1 ($M-NH_3$), was prepared in accordance with the general method of example 25a) from 2-bromo-3-methylaniline.

b) 2-[(2-Bromo-3-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester

30 The title compound, ISP-MS: $m/e = 299.3$ and 301.3 ($M+H^+$), was prepared in accordance with the general method of example 25b) from (2-bromo-3-methyl-phenyl)-hydrazine and ethyl pyruvate.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 111 -

c) 7-Bromo-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, EI-MS: $m/e = 281.0$ and 283.1 (M), was prepared in accordance with the general method of example 25c) from 2-[(2-bromo-3-methyl-phenyl)-hydrazono]-propionic acid ethyl ester.

5 d) (R)-7-Bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester

The title compound, ISP-MS: $m/e = 439.1$ and 441.3 (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 12b) from 7-bromo-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester and (S)-5-methyl-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester.

10 e) (R)-6-Bromo-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

The title compound, ISP-MS: $m/e = 291.2$ and 293.2 (M^+), was prepared in accordance with the general method of example 12c) from (R)-7-bromo-1-(2-tert-butoxycarbonylamino-1-methyl-ethyl)-6-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

15 f) (R)-6-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole

The title compound, ISP-MS: $m/e = 277.1$ and 279.1 ($M+H^+$) was prepared in accordance with the general method of example 12d) from (R)-6-bromo-4,7-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one.

20 g) (4R,10aR)-6-Bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole hydrochloride

The title compound, ISP-MS: $m/e = 281.2$ and 283.2 (M^+) was prepared in accordance with the general method of example 12e) from (R)-6-bromo-4,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole.

25

Examples 96 and 97

(4S,10aS)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol

and

30 (4S,10aR)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol

a) (R)-5-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 112 -

The title compound was prepared from (R)-{3-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxy]-2-hydroxy-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester by the general method described in example 12a). It was purified by chromatography on silica gel with hexane ethyl acetate mixtures and obtained as viscous colorless oil. MS: m/e = 396.1 (M⁺). $\alpha_D^{20} =$

5 +8.26

b) (S)-4-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one

To a solution of 0.700 g ethyl 6-(trifluoromethyl)indole-2- carboxylate in 7 ml DMF was added 0.13 g sodium hydride 55% in oil and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. To the resulting solution was added 1.30 g (R)-5-[Dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-2,2-dioxo-[1,2,3]oxathiazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester and the mixture was stirred at room temperature for 18h. The reaction mixture was distributed between 10% citric acid and dichloromethane and the organic phase was purified by chromatography on silica gel with dichloromethane. The product (1.15g) was taken up in 11 ml TFA was stirred at 0°C for 45 min. The solvent was evaporated and the residue was taken up in 10 ml methanol. To the resulting solution was added 1.00 g potassium carbonate and the mixture was stirred at room temperature for 3h. The reaction mixture was purified by chromatography on silica gel with ethyl acetate to yield 0.36 g of the title compound (m.p.: 143-144°C) and 0.117 g of its desilylated analog (m.p.: 184-185°C)

20

c) (S)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol

To a solution of 0.240 g (S)-4-[dimethyl-(1,1,2-trimethyl-propyl)-silyloxymethyl]-7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-one in 3 ml THF was added 1.2 ml of a 1M solution of lithium aluminum hydride in THF. The mixture was heated to reflux for 1h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the 10 ml ethyl acetate and 10 ml water was added. The phases were separated and the organic phase was purified by chromatography on silica gel with dichloromethane : methanol : 25% aqueous ammonia = 190 : 10 : 1 to yield 0.11 g of the title compound as white crystals (m.p.: 126-127).

25

30 d) (4S,10aS)-(7-Trifluoromethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol and (4S,10aR)-(7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol

The title compounds of were obtained from (S)-(7-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol-4-yl)-methanol by the general procedure described in example 12e)

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 113 -

by reduction with sodium borohydride in trifluoroacetic acid. The diastereomeric products were separated by chromatography on silica gel with dichloromethane : methanol : 25% aqueous ammonia = 90 : 10 : 1. The more polar compound was assigned the trans configuration.

- 5 (4S,10aS)-Isomer: Light yellow gum. ISP-MS: $m/e = 273.2$ ($[M+H]^+$).
 (4S,10aR)-Isomer: Light yellow gum. ISP-MS: $m/e = 273.2$ ($[M+H]^+$).

EXAMPLE A

- Tablets containing the following ingredients can be manufactured in a conventional
 10 manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per tablet</u>
Compound of formula I	10.0 - 100.0 mg
Lactose	125.0 mg
Maize starch	75.0 mg
Talc	4.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg

EXAMPLE B

- Capsules containing the following ingredients can be manufactured in a
 15 conventional manner:

<u>Ingredients</u>	<u>Per capsule</u>
Compound of formula I	25.0 mg
Lactose	150.0 mg
Maize starch	20.0 mg
Talc	5.0 mg

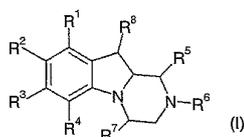
EXAMPLE C

Injection solutions can have the following composition:

Compound of formula I	3.0 mg
Gelatine	150.0 mg
Phenol	4.7 mg
Water for injection solutions	ad 1.0 ml

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 wherein

R¹, R², R³ and R⁴ are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy,
alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl,
alkoxyalkoxyalkyl, hydroxyalkoxyalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, aryloxy,
alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxyl, arylsulfoxyl,
10 alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, nitro, cyano, alkoxy carbonyl,
aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
alkylcarbonylamino, carboxy, heterocyclyl or R³ and R⁴ form together with the
carbon atoms to which they are attached a 5- to 7-membered carbocyclic ring
optionally substituted by alkyl;

15 R⁵ is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

R⁶ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl,
alkoxycarbonylalkyl, aryloxy carbonylalkyl or -(CH₂)_n-A;

R⁷ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl or alkoxyalkyl, whereby R⁷ is not
hydrogen when R⁶ is hydrogen, alkyl, cycloalkyl or 1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-
20 3-ylmethyl;

R⁸ is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;

A is heterocyclyl, cycloalkanonyl or cycloalkyl substituted with hydroxy, carboxy,
alkyloxy carbonyl, aryloxy carbonyl or carbamoyl;

n is 0, 1, 2 or 3;

25 and their pharmaceutically usable salts, solvates and esters.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 116 -

2. A compound according to claim 1, wherein
 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy,
 alkyl, cycloalkyl, aralkyl, aryl, alkoxy, alkoxyalkyl, haloalkyl, aryloxy,
 alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxyl, arylsulfoxyl,
 5 alkylsulfonyl, arylsulfonyl, amino, nitro, cyano, alkoxy carbonyl,
 aryloxy carbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl,
 alkylcarbonylamino, carboxy or heterocyclyl;
 R^5 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl;
- R^6 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, hydroxyalkyl, carbamoylalkyl,
 10 alkoxy carbonylalkyl, aryloxy carbonylalkyl or $-(CH_2)_n-A$;
- R^7 is hydrogen, alkyl or cycloalkyl, whereby R^7 is not hydrogen when R^6 is
 hydrogen, alkyl, cycloalkyl or 1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin-3-ylmethyl;
- R^8 is hydrogen;
- A is heterocyclyl, cycloalkanonyl or cycloalkyl substituted with hydroxy,
 15 carboxy, alkoxy carbonyl, aryloxy carbonyl or carbamoyl; and
- n is 0, 1, 2 or 3.
3. A compound according to claim 1 or 2, wherein R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are
 independently selected from hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl,
 haloalkoxy and cyano.
- 20 4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein one or two of R^1 ,
 R^2 , R^3 and R^4 are independently selected from chloro, bromo, methyl,
 trifluoromethyl and cyano and the others are hydrogen.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R^5 is hydrogen.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R^6 is hydrogen,
 25 hydroxyalkyl, carbamoylalkyl, alkoxy carbonylalkyl or $-(CH_2)_n-A$.
7. A compound according to anyone of claims 1 to 6, wherein R^6 is hydrogen.
8. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein A is
 oxazolidinone, cyclobutanonyl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,4]oxadiazol-3-yl,
 [1,2,4]triazol-3-one-5-yl, tetrazolyl, [1,3,4]oxadiazol-2-yl, [1,3,4]thiadiazol-2-
 30 yl, 1H-imidazol-2-yl or 1H-imidazol-4-yl.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 117 -

9. A compound according to any one of claims 1 to 8, wherein A is 2-oxazolidin-2-one or cyclobutanon-2-yl.
10. A compound according to any one of claims 1 to 9, wherein n is 0 or 1.
11. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein R⁷ is hydrogen or alkyl.
12. A compound according to claim 11, wherein R⁷ is methyl or ethyl.
13. A compound according to any one of claims 1 to 12, wherein R⁸ is hydrogen.
14. A compound according to any one of claims 1 to 13 selected from:
- (4R,10aR)-7-Chloro-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-4,6,7-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-7-Bromo-4-methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-4,8-Dimethyl-7-trifluoromethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-7-Bromo-4-ethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-4,6-Dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aR)-4-Methyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole-6-carbonitrile;
- (4R,10aS)-4,6,9-Trimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole;
- (4R,10aS)-7-Chloro-4,6-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole; and
- (4R,10aS)-6-Chloro-4,7-dimethyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indole.
15. A compound according to any one claims 1 to 14 for use as therapeutically active substance.

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 118 -

16. The use of a compound of formula (I) as set out in any of claims 1 to 14 in the manufacture of a medicament comprising a compound as defined in any of claim 1 to 14 for the treatment of disorders of the central nervous system, damage to the central nervous system, cardiovascular disorders, gastro-intestinal disorders, diabetes insipidus, type II diabetes, and sleep apnoea.
17. A use according to claim 16, wherein the disorders of the central nervous system are selected from depression, atypical depression, bipolar disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, social phobias or panic states, sleep disorders, sexual dysfunction, psychoses, schizophrenia, migraine and other conditions associated with cephalic pain or other pain, raised intracranial pressure, epilepsy, personality disorders, age-related behavioural disorders, behavioural disorders associated with dementia, organic mental disorders, mental disorders in childhood, aggressivity, age-related memory disorders, chronic fatigue syndrome, drug and alcohol addiction, obesity, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual tension.
18. A use according to claim 16, wherein the damage to the central nervous system is by trauma, stroke, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases.
19. A use according to claim 18, wherein said toxic or infective CNS disease is encephalitis or meningitis.
20. A use according to claim 16, wherein the cardiovascular disorder is thrombosis.
21. A use according to claim 16, wherein the gastrointestinal disorder is dysfunction of gastrointestinal motility.
22. A use of a compound of formula (I) as set out in any of claims 1 to 14 in the manufacture of a medicament comprising a compound as defined in any of claim 1 to 14 for the treatment of obesity.
23. A method of treatment of any of the disorders set out in claims 16 to 22 comprising administering to a patient in need of such treatment an effective dose of a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 14.
24. A use or method according to any of claims 16 to 23, wherein said treatment is prophylactic treatment.

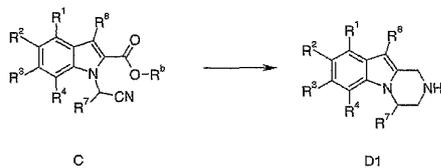
WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 119 -

25. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1 to 14 comprising any one of the following steps:

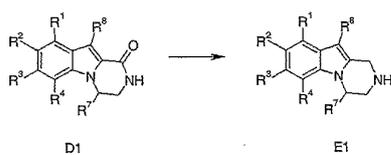
a) preparation of a compound according to formula D1 by reacting a compound of formula C in the presence of a reducing agent;



5

or

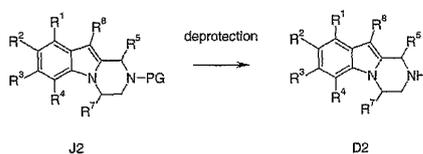
b) preparation of a compound according to formula E1 by reacting a compound according to formula D1 in the presence of a reducing agent;



10

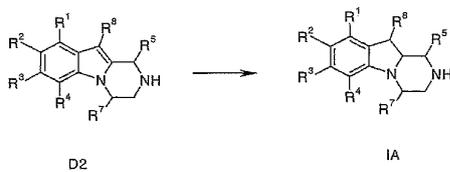
or

c) preparation of a compound according to formula D2 by deprotection of a compound according to formula J2;



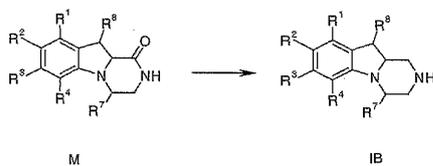
or

d) preparation of a compound according to formula IA by reacting a compound of formula D2 in the presence of a reducing agent;



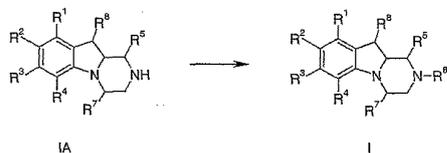
or

5 e) preparation of a compound according to formula IB by reacting a compound of formula M in the presence of a reducing agent;



or

10 f) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula IA in the presence of an alkylation or acylation agent where acylation is followed by a reduction step;



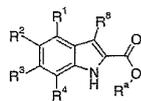
or

15 g) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula B in the presence of a compound of formula (II);

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 121 -



B

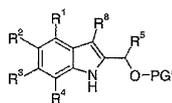


(II)

5

or

h) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula F2 in the presence of a compound of formula (II) as defined before;

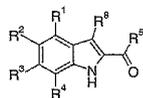


F2

10

or

i) preparation of a compound according to formula I by reacting a compound of formula H in the presence of a compound of formula (II) as defined before;



H

WO 02/10169

PCT/EP01/08520

- 122 -

wherein R^1 to R^8 are defined as in claim 1, R^a is alkyl, R^b is alkyl and PG maens a protecting group and PG^2 is hydrogen or an OH-protecting group.

26. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 14 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
27. A method of making a composition according to claim 26 comprising combining a compound of formula (I) as set out in any one of claims 1 to 14 with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
28. A method of treatment of obesity in a human in need of such treatment which comprises administration to the human a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 14 and a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.
29. The method according to claim 28, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
30. The method according to claims 28 and 29 for the simultaneous, separate or sequential administration.
31. The use of a compound according to any one of claims 1 to 14 in the manufacture of a medicament for the treatment and prevention of obesity in a patient who is also receiving treatment with a lipase inhibitor.
32. The use according to claim 31, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
33. The pharmaceutical composition according to claim 26 comprising further a therapeutically effective amount of a lipase inhibitor.
34. The pharmaceutical composition according to claim 33, wherein the lipase inhibitor is orlistat.
35. The invention as hereinbefore described.

25

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PC17EP 01/08520
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/4985 A61P3/10 //(C07D487/04,241:00, 209:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 00 44753 A (PORTER RICHARD HUGH PHILLIP ;VERNALIS RESEARCH LIMITED (GB); DAVID) 3 August 2000 (2000-08-03) page 3, line 10 - line 16; claim 1	1-35
Y	WO 00 35922 A (AMERICAN HOME PROD) 22 June 2000 (2000-06-22) abstract	1-35
Y	EP 0 572 863 A (HOFFMANN LA ROCHE) 8 December 1993 (1993-12-08) abstract	1-35
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 October 2001		Date of mailing of the international search report 29/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 01/08520

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0044753	A	03-08-2000	AU 2119600 A	18-08-2000
			WO 0044753 A1	03-08-2000
WO 0035922	A	22-06-2000	AU 3123400 A	03-07-2000
			BR 9916326 A	02-10-2001
			EP 1140940 A1	10-10-2001
			NO 20013001 A	15-06-2001
			WO 0035922 A1	22-06-2000
EP 0572863	A	08-12-1993	AU 662977 B2	21-09-1995
			AU 3991693 A	09-12-1993
			CA 2097465 A1	06-12-1993
			CN 1080925 A	19-01-1994
			EP 0572863 A1	08-12-1993
			JP 6041132 A	15-02-1994
			NZ 247735 A	26-09-1995
			ZA 9303796 A	06-12-1993

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/00	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100075225

弁理士 篠田 文雄

(72) 発明者 ベントレー, ジョナサン・マーク

イギリス国、バークシャー、リーディング、エスティー・バーソロミューズ・ロード、ヘイウッド・コート 9

(72) 発明者 ヘーベizen, パウル

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ザンクト・アルバン - リング 1 8 4

(72) 発明者 ミュレール, マルク

フランス国、エフ - 6 8 3 0 0 サン・ルイ、リュ・アダルベール・ドゥ・バーレンフェルス 3

(72) 発明者 リヒター, ハンス

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、キルシュシュトラッセ 2 9

(72) 発明者 ローバー, シュテファン

ドイツ国、7 9 5 9 4 インツリンゲン、シュロスシュトラッセ 1 5

(72) 発明者 マタイ, パトリツィオ

スイス国、ツェーハー - 4 1 2 5 リーエン、インツリンガーシュトラッセ 6 5

(72) 発明者 テイラー, スヴェン

フランス国、エフ - 6 8 4 0 0 リーディスハイム、リュ・デ・ボスケ 6

F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 EE02 FF01 FF02 FF03 GG01 GG02
HH01

4C084 AA19 AA27 MA02 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA051 ZA052
ZA061 ZA062 ZA081 ZA082 ZA121 ZA122 ZA151 ZA152 ZA181 ZA182
ZA361 ZA362 ZA541 ZA542 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA701 ZA702
ZA811 ZA812 ZC351 ZC352 ZC391 ZC392

4C086 AA02 AA03 CB05 MA02 MA03 MA05 NA14