

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication :

2 916 200

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national :

07 55137

51) Int Cl⁸ : C 07 D 487/14 (2006.01), C 07 D 241/08, 211/74, 209/
14, A 61 K 31/4985, 31/437, 31/407, A 61 P 35/00, 31/10, 27/
06, 25/00, 17/00, 15/00

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 18.05.07.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 21.11.08 Bulletin 08/47.

56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : FORTILLAN Société en nom collectif
— FR.

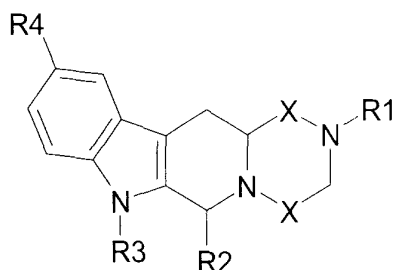
72) Inventeur(s) : FORTILLAN JEAN BERNARD et
FORTILLAN MARIANNE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54) NOUVEAUX DERIVES DES 1,2,3,4,6,7,12,12A-OCTAHYDRO PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-B]INDOLES,
LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

57) La présente invention concerne un composé
1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-
b] indoles de formule générale I



I

dans laquelle: les symboles X représentent simultanément le groupement = CO ou bien =CH₂, R1 représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe alcényle linéaire ou ramifié en C₂-C₆, un groupement éther-oxyde de structure-

(CH₂)_n OR5 dans lequel n = 1 à 4 et R5 est un radical alkyle en C₁-C₄, un groupement aminoalcoyle N,N-disubstitué de structure -(CH₂)_n N(R5)₂, n et R5 ayant les mêmes définitions que celles données précédemment à propos du groupe éther-oxyde, un groupe aralkyle contenant un fragment en C₁-C₄ et en particulier le groupement benzyle, un groupement cycloalkyle en C₃-C₆ de C, ou bien un groupement indolyl-3-éthyle éventuellement méthoxylé et de préférence en position 5 du groupement indolyle, R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆, un radical aryle en particulier un radical phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, ou encore par un atome d'halogène, en particulier de chlore, R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₄, R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁-C₄, ainsi que leur sels d'addition pharmaceutiquement acceptables ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, son procédé de préparation et son utilisation dans des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques, en particulier pour la régulation du cycle circadien veille-sommeil.

FR 2 916 200 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés des 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-
5 pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indoles, leur préparation ainsi que leur utilisation en
thérapeutique, avantageusement en tant qu'agonistes des récepteurs sérotoninergiques
5-HT₂, par modulation allostérique, de façon avantageuse dans le traitement des
troubles du sommeil.

10 La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone provenant de la glande
pinéale, isolée par Lerner et al. (J. Am. Chem. Soc., 80, 1958, 2587). La mélatonine a
fait l'objet de nombreuses études pour son activité circadienne, particulièrement dans le
rythme du sommeil, pour ses effets sur la production de testostérone, pour son activité
au niveau de l'hypothalamus et dans les désordres psychiatriques.

15 Il a ainsi été envisagé d'employer la mélatonine et ses analogues, notamment pour le
traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress,
l'anxiété, la dépression, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses, l'épilepsie, mais
également pour le traitement des troubles du sommeil liés aux voyages ("jet lag"), des
maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de
20 Parkinson ou la maladie d'Alzheimer, pour le traitement de cancers, ou encore comme
contraceptif, ou comme analgésique.

Toutefois, l'utilisation directe de la mélatonine in vivo ne s'est pas montrée très
satisfaisante, compte tenu d'un premier passage hépatique qui extrait plus de 90 % du
principe actif.

25 Différents analogues de la mélatonine ont été décrits, mettant en évidence deux voies de
recherche qui portent soit sur les substituants de la mélatonine (WO-A-89/01472, US-
A-5 283 343, US-A-5 093 352 ou WO-A-93/11761), soit sur le noyau aromatique en
remplaçant le groupe indole par un naphyle (FR-A-2 658 818, FR-A-2 689 124).

La présente demande de brevet concerne donc la préparation et l'utilisation, à titre de médicament, de nouveaux dérivés originaux des 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indoles.

Par ailleurs, les inventeurs ont démontré que la mélatonine, à l'exception de ses propriétés antioxydantes et de neutralisation des radicaux libres, qui font de la mélatonine un agent pharmacologique extrêmement efficace contre les dommages dus aux radicaux libres et contre les pertes neuronales, dans le but de prévenir les processus de neurodégénérescence, ne régule pas directement le cycle circadien veille-sommeil, mais n'est qu'un précurseur biologique de deux composés qui présentent des activités pharmacologiques.

Il a ainsi été découvert de façon surprenante par les inventeurs que, pendant le temps de sommeil nocturne, et quelle que soit la saison, la mélatonine produite dans la glande pinéale, suite à une première acétylation de la sérotonine, facilitée par des N-acétyltransférases, subit, dès sa production, une seconde étape d'acétylation enzymatique par des N-acétyltransférases, donnant successivement deux dérivés de bêta-carboline, à savoir le 6-méthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-bêta-carboline, appelée 6-méthoxy-harmalan (6-MH), et la 2-acétyl-6-méthoxy-1-méthylène-3,4-dihydro-bêta-carboline, appelée Valentonine (VLT (figure 1)).

La production de 6-méthoxy harmalan (6-MH) dans la glande pinéale a été mise en évidence par Farrell et Mc Isaac (Farrell, G., et al., Arch. Bioch. Bioph., 94, 1961, 543-544 – Mc Isaac, W.M., et al., Science, 134, 1961, 674-675), en 1961, à partir de glandes pinéales de bœufs tués tôt le matin dans les abattoirs de Chicago.

Comme indiqué ci-dessus, le 6-MH, qui est donc produit conjointement à la VLT, est un antagoniste de la sérotonine vis à vis des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, qui sont neuro-inhibiteurs (leur activation par la sérotonine entraîne une diminution de la vigilance et de l'humeur). En les bloquant, le 6-MH inhibe leur activation par la sérotonine. De ce fait, l'augmentation de la vigilance maintient l'état d'éveil ; il en résulte une augmentation de la vigilance qui confère au 6-MH une activité psychostimulante. De plus, dans les essais que les inventeurs ont effectués sur des poussins, contrairement à la VLT, laquelle présente une importante activité hypnotique,

comme le montre le tableau II ci-dessous, le 6-MH augmente la locomotricité, ce qui correspond à l'activité psychostimulante. Son activité psychostimulante, légèrement plus faible que celle du diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), un autre antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, permet à l'organisme de passer de l'état
5 d'inconscience du sommeil à un état de conscience de veille, en augmentant la vigilance. Pour cette raison, le 6-MH peut être considéré comme « l'hormone de la veille ».

Par ailleurs, comme le montre le tableau II ci-dessous, la VLT présente d'importantes propriétés hypnotiques, à la fois d'un point de vue qualitatif (architecture EEG du
10 sommeil physiologique) et d'un point de vue quantitatif ; et, compte tenu du fait que la biosynthèse de la VLT et le sommeil nocturne sont associés dans le temps, il peut être considéré que la VLT, impliquée dans l'induction et le maintien de l'état de sommeil nocturne, est « l'hormone du sommeil ».

Comme la plupart des composés endogènes, la VLT ne peut pas être administrée par
15 voie orale, en raison de son hydrolyse dans le milieu gastrique acide ; Différents analogues stables en milieu acide appelés « Valentnergiques » qui sont, le plus souvent, des dérivés de bêta carboline, et donc de la mélatonine ont été synthétisés. Ainsi, toutes les études menées par les inventeurs montrent que la VLT et les Valentnergiques (WO 96/08490, WO 97/06140, WO 97/11056, US 6 048 868 6,
20 WO 99/47521, WO 00/64897, WO 02/092598), révèlent d'importantes propriétés hypnotiques, jamais observées, en ce qui concerne la structure électro-encéphalographique du sommeil, avec les médicaments hypnotiques disponibles sur le marché, comme, par exemple, les benzodiazépines et le Zolpidem. En effet, les benzodiazépines et le Zolpidem produisent un sommeil non physiologique, caractérisé
25 par la prédominance du sommeil léger S1 et très peu de sommeil paradoxal (voir tableau II ci -après), qualifié de sommeil dit « anesthésique », car il est moins « réparateur » pour l'organisme, et donne des amnésies. Au contraire, la VLT et les Valentnergiques produisent un sommeil, dont l'architecture EEG est similaire à celle du sommeil physiologique, caractérisé par la prédominance de sommeil lent profond (SLP) (S2 +
30 S3) et de forts pourcentages de sommeil paradoxal. La VLT et les Valentnergiques

induisent le sommeil en diminuant la vigilance, en conséquence de l'activation, par modulation allostérique, des récepteurs sérotonergiques 5-HT₂. Pour ces raisons, les Valentoneergiques peuvent être utilisés dans le traitement des troubles du sommeil. La VLT et les Valentoneergiques sont donc des activateurs du récepteur 5HT₂ par modulation allostérique. La présente invention concerne donc de nouveaux Valentoneergiques : les dérivés des 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2' :1,6]pyrido [3,4-b] indoles.

Le rôle du système [(Valentoneine)-(6-méthoxy harmalan)] dans la régulation du cycle circadien veille-sommeil peut être résumé comme suit :

10 1 - La VLT, hormone du sommeil, produite dans le corps pinéal, pendant la période de sommeil, entre 20 heures et 4 heures GMT, par l'acétylation enzymatique de la MLT, induit et maintient l'état de sommeil en conséquence de sa capacité à diminuer la vigilance après l'activation des récepteurs 5-HT₂ par modulation allostérique, à l'aide de son ligand allostérique. La VLT reste prévalente pendant la période de sommeil, ce qui signifie que les concentrations dans le voisinage des récepteurs 5-HT₂ sont supérieures à celles du 6-MH.

20 2 - Tôt le matin, à 4 heures GMT, la biosynthèse à la fois de la VLT et du 6-MH s'arrête, car la NAT diminue dans le corps pinéal; alors, puisque la vitesse d'élimination de la VLT est plus grande que celle du 6-MH (figure 2), l'hormone de la veille devient prévalente. Par conséquent, entre 4 heures et 20 heures GMT, le 6-MH exerce son action antagoniste sur les récepteurs 5-HT₂ en les bloquant, ce qui inhibe leur activation par la sérotonine. De ce fait, la vigilance augmente, et l'état de veille est maintenu jusqu'à 20 heures GMT.

25 Ainsi, la combinaison de la VLT et du 6-MH dans le système [(Valentoneine)-(6-méthoxy harmalan)] permet de réguler le cycle circadien veille-sommeil. En effet, la capacité de la VLT à se lier puis à activer, par modulation allostérique, les récepteurs adrénèrgiques α_2 , ainsi que les récepteurs dopaminèrgiques D₁ et D₂, explique comment la tension artérielle et le tonus musculaire diminuent pendant la période de sommeil nocturne. Au contraire, le 6-MH, lorsque ses concentrations sont supérieures à celles de

la VLT, pendant la période d'activité (veille), en bloquant les récepteurs 5-HT₂, adrénergiques α_2 et dopaminergiques D₁ et D₂, induit des activités pharmacologiques qui sont opposées à celles, précédemment décrites, de la VLT. Par conséquent, le mécanisme de la régulation du cycle circadien veille-sommeil est contrôlé par le système [(VLT)-(6-MH)].

Les dysfonctionnements du système [(VLT)-(6-MH)] permettent d'expliquer les mécanismes biologiques, inconnus à ce jour, de l'insomnie, de la dépression et des troubles de l'humeur, des états psychotiques, des maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Une diminution de la biosynthèse de la VLT, et simultanément du 6-MH, est observée dans les insomnies « primaires », dans la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Dans les dépressions la biosynthèse de la VLT est normale, mais insuffisante pour abaisser la vigilance accrue par le stress à l'origine de l'état dépressif. Dans ces affections caractérisées par des troubles du sommeil, il semble nécessaire de traiter de tels troubles en administrant un Valentonergique. De plus, le traitement de la maladie de Parkinson par des Valentonergiques est justifié par leurs propriétés d'agonistes dopaminergiques.

Par ailleurs, les auteurs ont découvert que les états psychotiques étaient dus à une biosynthèse excessive du 6-MH, ayant pour conséquence une exaltation de la vigilance et de l'humeur due à un blocage excessif des récepteurs sérotonergiques 5-HT₂. Ces affections pourraient être traitées par administration de Valentonergiques, susceptibles de déplacer le 6-MH en excès de ses sites de fixation aux récepteurs 5-HT₂, ce qui devraient provoquer une baisse de la vigilance.

Par ailleurs, lorsque le dysfonctionnement du système [(VLT)-(6-MH)] correspond à une diminution de la biosynthèse de la VLT conjointement à celle du 6-MH, il semble nécessaire de traiter de tels troubles en donnant une combinaison d'un Valentonergique et de 6-méthoxy harmalan. En effet, en tenant compte du fait que le cycle circadien veille-sommeil est contrôlé par le système [(Valentonine)-(6-méthoxy harmalan)], la VLT, hormone du sommeil, ou les analogues Valentonergiques de synthèse, doivent

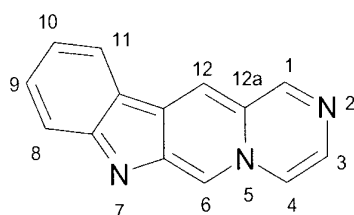
être donnés conjointement à une quantité appropriée de 6-MH, hormone de la veille, pour une bonne régulation du cycle circadien veille-sommeil.

En outre, les inventeurs ont également découvert que la combinaison de la VLT ou des Valentoneergiques avec le 6-MH ou ses analogues permet de traiter la maladie d'Alzheimer. En effet, le dysfonctionnement cognitif est l'un des troubles liés à l'âge les plus frappants chez les êtres humains et les animaux. Ce trouble est probablement dû à la vulnérabilité des cellules du cerveau au stress oxydant croissant pendant le processus du vieillissement. L'hormone sécrétée par la glande pinéale, la mélatonine (MLT), a été décrite comme étant un antioxydant endogène, dont la concentration plasmatique maximale décline au cours du vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer (MA). La sécrétion de MLT est significativement plus faible chez les patients atteints d'Alzheimer, en comparaison avec des sujets sains de même âge. Un trouble du rythme veille-sommeil est courant chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et est corrélé avec une réduction des concentrations en MLT et un rythme circadien de sécrétion de MLT perturbé. Les conséquences directes de la diminution de la sécrétion de MLT par la glande pinéale, chez les patients atteints de MA, sont l'insomnie et un dysfonctionnement cognitif, liés aux diminutions des voies de biosynthèse de la VLT, hormone du sommeil, et du 6-MH, hormone de la veille, respectivement.

Par ailleurs, la maladie de Parkinson pourrait provenir d'une insuffisance de la biosynthèse de la VLT pendant la période de sommeil. Les malades atteints de la maladie de Parkinson, ont des troubles du sommeil. Il est intéressant de remarquer que 30 % des malades atteints de la maladie de Parkinson contractent par la suite la maladie d'Alzheimer. Dans ces conditions, un traitement de la maladie de Parkinson par la VLT ou un Valentoneergique, administré pour ses propriétés d'agoniste dopaminergique, ne peut se faire qu'en administrant la combinaison de la VLT ou des Valentoneergiques avec le 6-MH ou ses analogues, afin de réguler harmonieusement le cycle veille-sommeil.

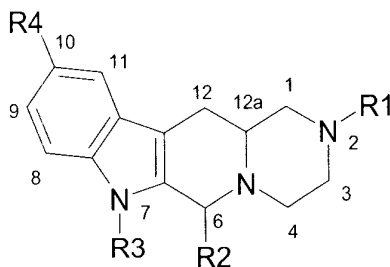
La présente invention a donc pour objet la synthèse de nouveaux Valentonergiques dérivés des 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indoles, ainsi que leur utilisation seuls ou en association à titre de médicaments.

- 5 Les composés qui font l'objet des revendications dérivent d'une structure hétérocyclique linéaire fondamentale qui est le pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole de structure :



- 10 Plus précisément, ils peuvent être divisés en deux sous-groupes :

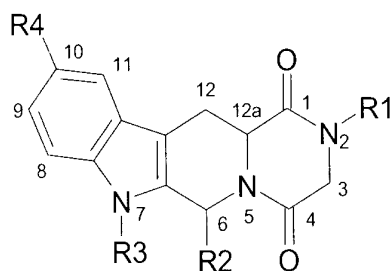
Les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indoles qui se rattachent à la structure générale :



(II)

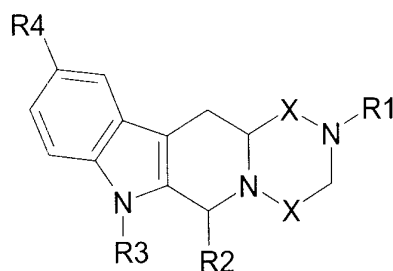
- 15

Les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1,2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-diones qui se rattachent à la structure générale .



(III)

La présente invention concerne les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indoles de formule générale I



I

5

dans laquelle :

- Les symboles X représentent simultanément le groupement = CO ou bien = CH₂,
- R1 représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe alcényle linéaire ou ramifié en C₂-C₆, un groupement éther-oxyde de structure-(CH₂)_n OR5 dans lequel n = 1 à 4 et R5 est un radical alkyle en C₁-C₄, un groupement aminoalcoyle N,N-disubstitué de structure -(CH₂)_n N(R5)₂, n et R5 ayant les mêmes définitions que celles données précédemment à propos du groupe éther-oxyde, un groupe aralkyle contenant un fragment en C₁-C₄ et en particulier le groupement benzyle, un groupement cycloalkyle en C₃-C₆ de C, ou bien un groupement indolyl-3-éthyle éventuellement méthoxylé et de préférence en position 5 du groupement indolyle,
- R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆, un radical aryle en particulier un radical phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en

10

15

C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, ou encore par un atome d'halogène, en particulier de chlore,

- R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₄,

5 • R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁-C₄,

ainsi que leur sels d'addition pharmaceutiquement acceptables ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges.

10 La présente invention concerne également les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indoles de formule générale I selon l'invention, caractérisé en ce que :

R1 représente un radical alkyle en C₁-C₄, un radical alcényle en C₂-C₄, le radical méthoxyéthyle, le radical benzyle, le radical diméthylaminopropyle, le radical indolyl-

15 3-méthyle ou le radical 5-méthoxyindolyl-3-éthyle,

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, un radical phényle éventuellement substitué par un groupement méthyle, méthoxy ou un atome de chlore, en position méta ou para,

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

20 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy.

Par le terme « groupe alkyle en C₁-C₆ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, en particulier, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, t-
25 butyle, n-pentyle, n-hexyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle.

Par le terme « groupe alcoxy en C₁-C₄ », on entend au sens de la présente invention tout groupe alcoxy de 1 à 4 atomes de carbones, linéaires ou ramifiés, en particulier, le groupe OCH₃.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant 5 à 10 atomes de carbones, pouvant être accolés ou fusionnés. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes monocycliques ou bicycliques, de préférence phényle, naphthyle, tétrahydronaphthyl ou indanyl.

5 Avantageusement il s'agit d'un groupe phényle ou naphthyle. De façon encore plus avantageuse, il s'agit du groupe phényle.

Par le terme de « groupe hétéroaryle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aromatique hydrocarboné de 3 à 10 atomes, avantageusement 5 à 9 atomes, contenant un ou deux hétéroatomes identiques ou différents, tels que par exemple des

10 atomes de soufre, azote ou oxygène. L'hétéroaryle selon la présente invention peut être constitué par un ou deux cycles aromatiques fusionnés ou accolés, chaque cycle pouvant comporter 1 ou 2 hétéroatomes et au moins un des cycles comportant un ou deux hétéroatomes. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, thiophényle, isoxazyle, pyridyle, pyrimidyle, benzimidazole, benzoxazole,

15 benzothiazole, méthylènedioxyphényle. Avantageusement le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes pyridyle, furyle, thiophényle et méthylènedioxyphényle, de façon avantageuse parmi les groupes pyridyle, thiophényle et méthylènedioxyphényle.

Par le terme « groupe cycloalkyle en C₃-C₆ », on entend au sens de la présente invention tout cycle saturé hydrocarboné composé de 3 à 6 atomes de carbones, en particulier, le

20 groupe cyclohexyle.

Par le terme « groupe cycloalcène en C₄-C₆ », on entend au sens de la présente invention tout cycle hydrocarboné composé de 4 à 6 atomes de carbones n'étant pas totalement insaturé mais comprenant une ou plusieurs insaturations, en particulier le groupe cyclohexylène.

25 Par le terme « atome d'halogène » on entend au sens de la présente invention tout atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl, Br, I ou F.

Dans la présente invention, on entend désigner par « isomères » des composés qui ont des formules moléculaires identiques mais qui diffèrent par l'agencement de leurs atomes dans l'espace. Les isomères qui diffèrent dans l'agencement de leurs atomes

30 dans l'espace sont désignés par « stéréoisomères ». Les stéréoisomères qui ne sont pas

des images dans un miroir l'un de l'autre sont désignés par « diastéréoisomères », et les stéréoisomères qui sont des images dans un miroir non superposables sont désignés par «énantiomères», ou quelquefois isomères optiques. Un atome de carbone lié à quatre substituants non identiques est appelé un «centre chiral».

- 5 «Isomère chiral» signifie un composé avec un centre chiral. Il comporte deux formes énantiomères de chiralité opposée et peut exister soit sous forme d'énantiomère individuel, soit sous forme de mélange d'énantiomères. Un mélange contenant des quantités égales de formes énantiomères individuelles de chiralité opposée est désigné par «mélange racémique».
- 10 Dans la présente invention, on entend désigner par «pharmaceutiquement acceptable» ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.
- On entend désigner par «sels pharmaceutiquement acceptables» d'un composé des sels
- 15 qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :(1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide
- 20 benzène-sulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphre-sulfonique, l'acide citrique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide éthane-sulfonique l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide
- 25 muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; ou
- (2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin, un ion de métal
- 30 alcalino-terreux ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou

inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et
5 l'hydroxyde de sodium.

Les sels pharmaceutiquement acceptables préférés sont les sels formés à partir d'acide chlorhydrique, d'acide trifluoroacétique, d'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide méthane-sulfonique et d'acide phosphorique.

Il devrait être compris que toutes les références aux sels pharmaceutiquement
10 acceptables comprennent les formes d'addition de solvants (solvates) ou les formes cristallines (polymorphes) tels que définis ici, du même sel d'addition d'acide.

«Formes cristallines» (ou polymorphes) signifient les structures cristallines dans lesquelles un composé peut cristalliser sous différents agencements d'empilements cristallins, dont tous ont la même composition élémentaire. Différentes formes
15 cristallines ont habituellement différents diagrammes de diffraction des rayons X, spectres infrarouge, points de fusion, dureté, masse volumique, forme de cristal, propriétés optiques et électriques, stabilité et solubilité. Le solvant de recristallisation, le taux de cristallisation, la température de stockage et d'autres facteurs peuvent amener une forme cristalline à dominer.

«Solvates» signifient des formes d'addition de solvants qui contiennent des quantités soit stœchiométriques, soit non stœchiométriques de solvant. Certains composés ont une tendance à piéger un rapport molaire fixe de molécules de solvant dans l'état solide cristallin, formant ainsi un solvate. Si le solvant est l'eau, le solvate formé est un hydrate, lorsque le solvant est un alcool, le solvate formé est un alcoolate. Les hydrates
20 sont formés par la combinaison d'une ou plusieurs molécules d'eau avec l'une des substances dans lesquelles l'eau garde son état moléculaire sous forme de H₂O, une telle combinaison étant capable de former un ou plusieurs hydrates.

La présente invention concerne également la préparation des nouveaux dérivés de
30 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b] indoles précités.

Les méthodes de synthèse décrites ci-après ont été mises en œuvre pour la préparation des 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indoles (II) et des 1,2,3,4,6, 7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2':1,6] pyrido [3,4-b]indole-2,4-diones (III). (voir schéma ci-après).

5

La stratégie de la synthèse des dérivés revendiqués selon l'invention est basée sur l'obtention, dans un premier temps du cycle pyrido[3,4-b]indolique à partir du tryptophane ou de ses dérivés (IV) puis sur l'accolement, dans un deuxième temps, du cycle pyrazinique au cycle pyridoindolique.

10

Les intermédiaires indispensables sont des pyrido[3,4-b]indole -3-carboxylates de méthyle ou d'éthyle de structure générale (V). Ces esters peuvent être obtenus selon deux procédés :

Dans le premier cas, le tryptophane ou ses dérivés substitués en 5 (IV) sont directement cyclisés en acides 1,2,3,4-tétrahydro- pyrido[3,4-b]indole-3-carboxyliques (VI) par mise en œuvre de la méthode générale de PICTET-SPENGLER par chauffage avec des aldéhydes dans des solvants appropriés. On effectue ensuite une estérification pour obtenir les 1,2,3,4-tétrahydro- pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylates de méthyle ou d'éthyle(VII).

20 Une variante de ce procédé consiste à intervertir l'ordre des opérations : on effectue dans un premier temps l'estérification des tryptophanes (IV) puis les tryptophanates (V) sont ultérieurement cyclisés avec des aldéhydes selon la méthode de PICTET-SPENGLER.

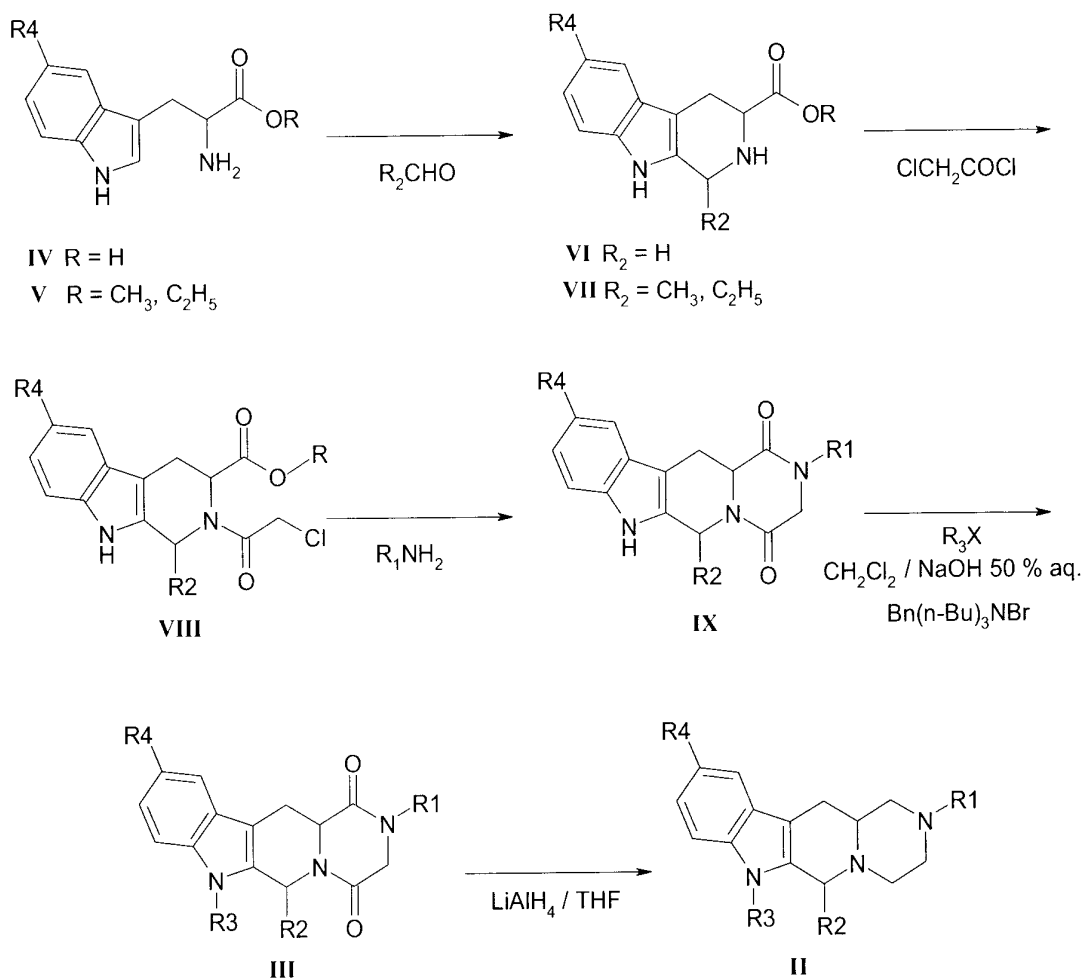
On réalise ensuite une chloroacétylation en présence d'une base telle que la triéthylamine dans des solvants appropriés afin d'obtenir les 1,2,3,4-tétrahydro 2-chloroacédamido-pyrido [3,4-b]indole-3-carboxylates de méthyle (VIII).

25 La cyclisation en 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-diones (IX) est finalement assurée par chauffage des esters méthyliques avec des amines primaires dans des solvants appropriés.

30

- Les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indoles (III) substitués en position R3 sont accessibles par réaction des piperazine-diones (IX) avec des halogénures d'alkyle dans une solution aqueuse de soude en présence de bromure de benzyltributhylammonium.
- 5 Les 1,2,3,4,6, 7, 12,12a-octahydro-pyrazino [1',2' :1,6] pyrido [3,4-b] indole-1,4-diones de structure générale (IX) dans lesquelles R4 est un groupement hydroxyle sont accessibles par déméthylation de leurs homologues dans lesquels R4 est un groupement méthoxy au moyen du tribromure de bore dans des solvants appropriés.
- 10 En ce qui concerne les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido [3,4-b] indoles (II), ils sont le résultat de la réduction des pipérazine-diones (IX) au moyen de l'aluminohydruure de sodium dans des solvants appropriés.

SCHEMA REACTIONNEL



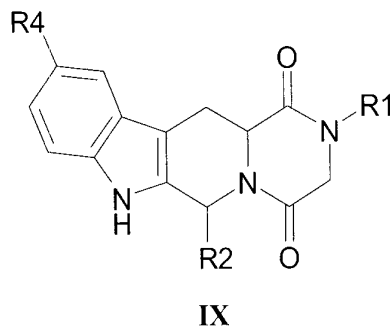
5

Les dérivés de structure générale (II), (III) et (IX) décrits selon la présente invention possèdent deux centres chiraux se situant sur les sommets 6 et 12a.

- En position 6, les configurations des dérivés peuvent être (R), (S) ou (R, S).
- En position 12a, les configurations des dérivés peuvent être (R), (S) ou (R, S).

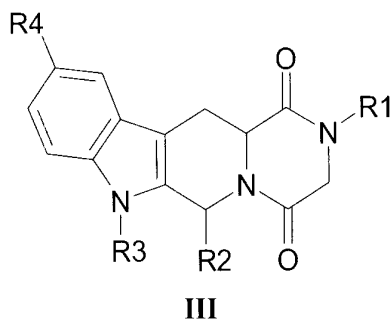
10

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'invention qui implique la réaction d'une pipérazine-dione de formule (IX)



5

avec des halogénures d'alcoyle Hal-R3 pour conduire à un composé de formule III

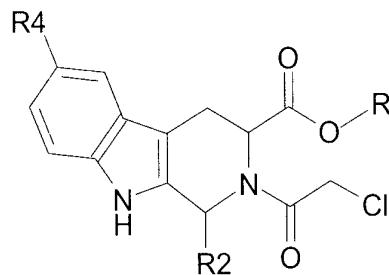


10

les radicaux R1 à R4 ayant les significations données précédemment, la pipérazine-dione de formule IX étant, le cas échéant, réduite par l'aluminohydruide de sodium pour conduire aux composés correspondants de formule I dans laquelle X représente le groupement = CH₂.

15

La présente invention concerne en outre un procédé de préparation dans lequel la pipérazine-dione de formule IX est obtenue par cyclisation par chauffage d'un 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétamido-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylate de formule (VIII)



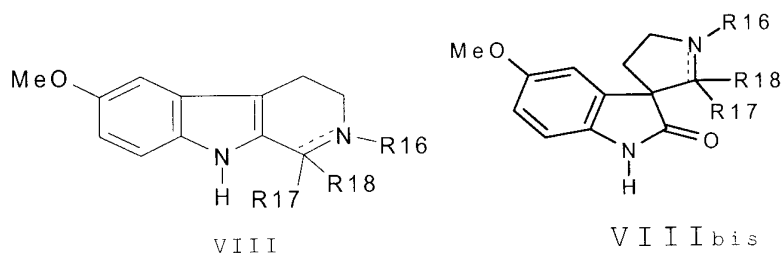
VIII

dans laquelle : R2 et R4 ont les significations données précédemment et R représente un radical méthyle ou éthyle

- 5 en présence d'une amine primaire R1NH₂ dans laquelle R1 a les significations données précédemment.

Un autre objet de la présente invention concerne un procédé de préparation selon l'invention dans lequel le 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétamido-pyrido[3,4-b]-
 10 tétrahydro-carboxylate de formule III implique une réaction de cyclisation de PICTET-SPENGLER à partir d'un pyrido[3,4-b] indole-3-carboxylate de méthyle ou d'éthyle avec un aldéhyde de formule R2CHO dans laquelle R2 a les significations données précédemment, la réaction de cyclisation étant suivie ou précédée par une réaction d'estérification appropriée, puis le composé résultant est soumis à une réaction de
 15 chloroacétylation.

La présente invention concerne en outre une association d'un 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'invention et d'un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) suivante



dans laquelle

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆),

le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome

5 d'halogène ou une amine secondaire,

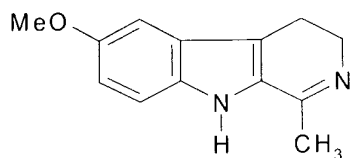
R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17

représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent.

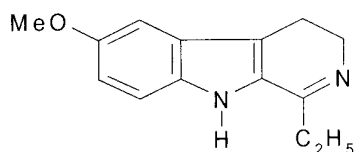
Avantageusement, le 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b]
10 indole selon l'invention est présent en une quantité supérieure en poids à celle de
l'antagoniste.

De façon avantageuse, le 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-
b] indole selon l'invention a une durée d'élimination dans le sang inférieure à celle de
15 l'antagoniste du récepteur 5HT₂, avantageusement inférieure à 2 heures.

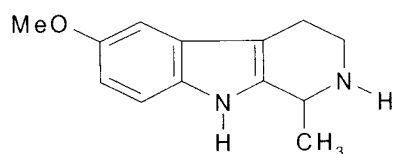
Avantageusement, l'association selon l'invention, caractérisée en ce que R18 représente
un groupe méthyle ou éthyle, avantageusement l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de
formule générale (VIII) ou (VIIIbis) est choisi parmi le 6-méthoxy-harmalan de formule
20 suivante :



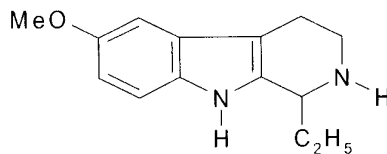
ou l'analogue éthylé du 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



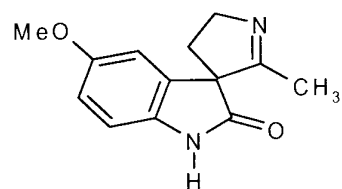
ou leurs analogues hydrogénés, de formules :



et



ou le composé de formule Ibis



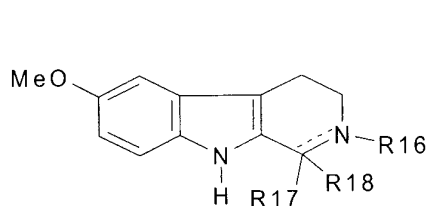
5

(Ibis)

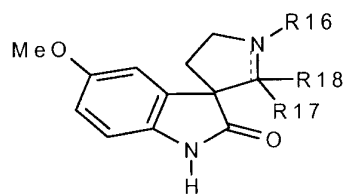
La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant un 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'invention ou une association telle qu'énoncée ci-dessus, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

Un autre objet de la présente invention est l'association d'un 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et d'un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) suivante



VIII



VIIIbis

15

dans laquelle

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆),

le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire,

R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent.

5

Par le terme « groupe phényle(alkyle en C₁-C₆) », on entend au sens de la présente invention tout groupe phényle lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle en C₁-C₆ tel que défini ci-dessus. Les exemples de groupes phényle(alkyle en C₁-C₆) comprennent, mais ne sont pas limités aux groupes phényléthyle, 3-phénylpropyle, benzyle et

10

similaires. Les quantités de 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention, activateurs du récepteur 5HT₂ par modulation allostérique, dans l'association sont avantageusement supérieures à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de façon à ce que l'effet de l'activateur prédomine sur l'effet de l'antagoniste

15

pendant toute la période de sommeil. Ainsi, dans une telle association, le 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et l'antagoniste du récepteur 5HT₂ devraient avoir des profils pharmacocinétiques appropriés de manière que, administrés le soir, ils produisent des courbes de concentrations versus temps similaires

20

à la courbe de concentrations versus temps de la VLT et du 6-MH (figure 2). Ainsi les paramètres pharmacocinétiques du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ doivent être en accord, de telle sorte que la concentration du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention

25

soit prévalent pendant la période de sommeil nocturne, et que, au contraire, la concentration de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ dans le corps soit plus élevée que celle du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention, pendant la période diurne d'activité, après l'éveil. De ce fait, avantageusement, l'élimination du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention doit être plus rapide que celle

30

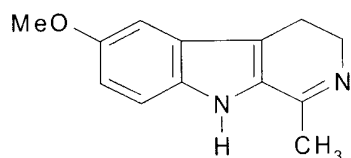
de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ (demi-vie d'élimination T_{1/2 z} = 2,5 heures pour le 6-MH, chez le chien Beagle) c'est à dire que la demi-vie d'élimination du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention doit être inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂; cela signifie qu'il est possible de combiner, conjointement au 6-MH, un 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention qui a une demi-vie d'élimination (T_{1/2 z}) inférieure à 2 heures.

Il est également possible d'administrer un 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention ayant une demi-vie d'élimination supérieure ou égale à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, c'est à dire dont l'élimination est moins rapide que celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, mais pour cela il est nécessaire également d'administrer au réveil une dose d'antagoniste du récepteur 5HT₂ afin que l'effet de l'antagoniste du récepteur 5HT₂ soit prévalent sur celui du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et ce jusqu'à ce que le 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention s'élimine.

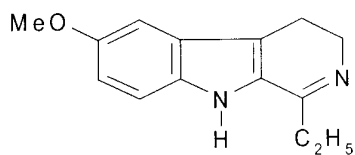
Avantageusement le 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention est présent en une quantité supérieure en poids à celle de l'antagoniste.

De façon avantageuse le 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention a une durée d'élimination dans le sang inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, avantageusement inférieure à 2 heures.

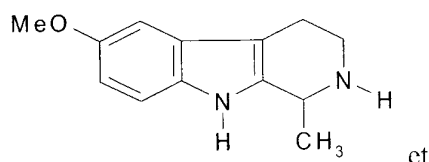
Avantageusement l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formule générale (VIII) ou (VIIIbis) est choisi parmi le 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



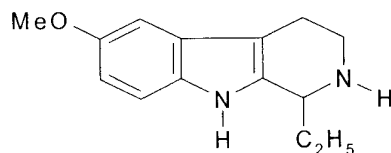
ou l'analogue éthylyé du 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :



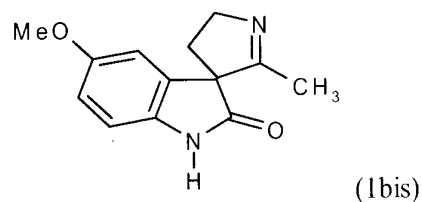
ou leurs analogues hydrogénés, de formules :



et



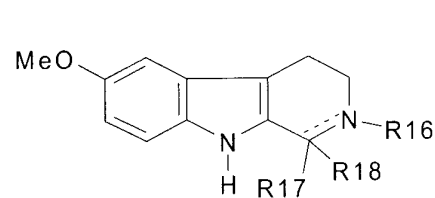
ou le composé de formule 1bis



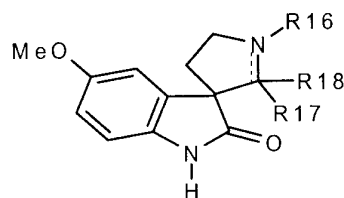
5

(1bis)

La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant l'association selon l'invention et un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) :



VIII



VIIIbis

10

dans laquelle

R_{18} représente un groupe alkyle en C_1 - C_{12} , phényle ou phényle(alkyle en C_1 - C_6), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C_1 - C_6 , un atome d'halogène ou une amine secondaire,

15 R_{16} et R_{17} sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R_{16} et R_{17} représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent, en tant que produit de combinaison pour une utilisation séparée dans le temps destinée à réguler le cycle circadien veille-sommeil.

Avantageusement l'association selon la présente invention est administrée le soir et l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales VIII ou VIIIbis est administré le matin.

La présente invention concerne aussi une composition pharmaceutique comprenant un
5 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention ou l'association selon l'invention et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent être formulées pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le
10 traitement et selon l'affection en cause. Ces compositions sont réalisées de façon à pouvoir être administrées par voie orale, topique, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale. Dans ce cas l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou aux êtres
15 humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, topique, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

20 Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et
25 qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et
30 un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs du goût ou des édulcorants.

5 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylène glycols.

10 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

Avantageusement, la composition selon l'invention est destinée à une administration par voie orale ou intraveineuse, avantageusement par voie orale.

15 La présente invention a de plus pour objet une composition cosmétique comprenant un 4,1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention et un excipient cosmétiquement acceptable.

20 La composition pharmaceutique ou cosmétique selon l'invention peut également être formulée pour une administration par voie topique. Elle pourra se présenter sous les formes qui sont habituellement connues pour ce type d'administration, c'est à dire notamment les lotions, les mousses, les gels, les dispersions, les sprays, les shampoings, les sérums, les masques, les laits corporels ou les crèmes par exemple, avec des excipients permettant notamment une pénétration cutanée afin d'améliorer les propriétés et l'accessibilité du principe actif. cette composition contient généralement outre le
25 principe actif selon la présente invention, un milieu physiologiquement acceptable, en général à base d'eau ou de solvant, par exemple des alcools, des éthers ou des glycols. Elle peut également contenir des agents tensioactifs, des conservateurs, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants, d'autres principes actifs conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique, des oligo-éléments, des huiles

essentielles, des parfums, des colorants, du collagène, des filtres chimiques ou minéraux, des agents hydratants ou des eaux thermales etc.

La présente invention concerne également l'association selon la présente invention ou la composition selon la présente invention contenant l'association selon la présente invention pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement destiné à réguler le cycle circadien veille-sommeil et/ou au traitement de l'insomnie, des troubles de l'humeur telles que la dépression ou l'anxiété, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer et des maladies ou désordres liés à la dérégulation du cycle circadien veille-sommeil.

Un autre objet de la présente invention est un 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention ou la composition selon l'invention pour son utilisation en tant que médicament, avantageusement en tant que médicament ayant une activité myorelaxante, hypnotique, sédative et/ou analgésique, et/ou destiné au traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine et/ou au traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress, l'anxiété, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses ou l'épilepsie, et/ou au traitement des troubles du sommeil liés au voyages (« jet lag ») ou des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer et/ou au traitement de cancers tel que le cancer de la peau, et/ou au traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des affections de la peau comme le psoriasis, l'acné ou les mycoses, du glaucome et/ou à l'augmentation des résistances immunitaires et/ou à la prévention des symptômes de la ménopause, des syndromes prémenstruels, des effets du vieillissement ou de la mort subite du nourrisson.

Enfin, la présente invention concerne l'utilisation du 1,2,3,4,6,7,12,12a octahydro-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole selon l'invention en tant que contraceptif chez l'homme ou l'animal et/ou pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.

Les exemples de préparation des composés selon la présente invention sont donnés à titre indicatif. Les matières premières et/ou les différents réactifs mis en œuvre dans ces exemples pour synthétiser les composés selon la présente invention sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

- 5 Les structures des composés selon la présente invention décrits dans les différents exemples ainsi que dans les différentes étapes de synthèse ont été déterminées au moyen des méthodes spectrométriques habituelles : spectrométrie IR, RMN et spectrométrie de masse.

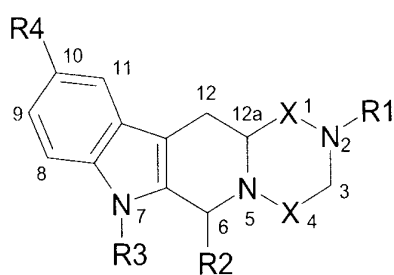
- 10 Les exemples de préparation des composés selon la présente invention sont donnés à titre indicatif. Les matières premières et/ ou les différents réactifs mis en œuvre dans ces exemples pour synthétiser les composés selon la présente invention sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

- 15 Les structures des composés selon la présente invention décrits dans les différents exemples ainsi que dans les différentes étapes de synthèse, ont été déterminées au moyen des méthodes spectrométriques habituelles : spectrométrie IR, RMN et spectrométrie de masse.








TABLEAU I









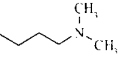





1,2,3,4,6,7,12,12a-OCTAHYDRO-PYRAZINO[1',2' :1,6]PYRIDO[3,4-
b)INDOLES

5






EXEMPLE	R1	R2	R3	R4	X
1	CH ₃	H	H	H	CO
2	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CO
3	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	CO
4		H	H	H	CO
5	CH ₂ CH=CH ₂	H	H	OCH ₃	CO

EXEMPLE (SUITE)	R1	R2	R3	R4	X
6		H	H	OCH ₃	CO
7		CH ₃	H	H	CO
8	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CO
9	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	OCH ₃	CO
10		CH ₃	H	OCH ₃	CO
11	(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CO
12	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	CO
13		C ₂ H ₅	H	OCH ₃	CO
14		C ₂ H ₅	H	OH	CO
15			H	H	CO

EXEMPLE (SUITE)	R1	R2	R3	R4	X
16	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		H	H	CO
17	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		H	H	CO
18			H	H	CO
19	n-C ₃ H ₇		H	OCH ₃	CO
20	n-C ₃ H ₇		H	OCH ₃	CO
21	(CH ₂) ₂ OCH ₃		H	OCH ₃	CO
22	(CH ₂) ₂ OCH ₃		H	OCH ₃	CO
23			H	OCH ₃	CO
24	n-C ₃ H ₇		H	H	CO
25			H	H	CO
26	(CH ₂) ₂ OCH ₃		H	H	CO

EXEMPLE (SUITE)	R1	R2	R3	R4	X
27			H	H	CO
28			H	H	CO
29			H	H	CO
30			H	H	CO
31			H	H	CO
32			H	H	CO
33	$(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$		CH_3	H	CO
34			H	H	CO
35	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		H	H	CO
36			H	H	CO
37	$n\text{-C}_3\text{H}_7$		H	H	CO

EXEMPLE (SUITE)	R1	R2	R3	R4	X
38			H	H	CO
39	n-C ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₂
40		CH ₃	H	H	CH ₂
41	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	CH ₂

EXEMPLE 1 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-METHYLPYRAZINO
[1',2' :1,6] PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

- 5 A) 1,2,3,4-tétrahydro- 2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On ajoute la triéthylamine (1,49 ml, 10,40 mmol) à une solution de 1,2,3,4-tétrahydropyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (2g, 8,7 mmol) dans
10 CHCl₃ (50 ml) refroidie à 0°. On ajoute goutte à goutte sous agitation le chlorure de chloroacétyle (0.80 ml, 10,40 mmol) et on agite 2 H à 20°. Après addition de 50 ml d'eau, la phase organique est décantée et lavée avec 2x50 ml d'eau puis séchée sur MgSO₄. On évapore à sec sous vide et on purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et filtration.

- 15 Solide beige (2,14g, 80 %). F=172°.

IR (KBr) : 3303(NH), 3058, 2954, 2854 (CH),1747,1664 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 8.07 (1H, NH), 7.53 (1H, H5), 7.35 (1H, H8), 7.21 (1H, H6), 7.13 (1H, H7), 5.87, 5.03 (1H, H3), 5.15, 4.94, 4.83, 4.45 (2H, COCH₂Cl), 4.21 (2H, CH₂), 3.58 (3H, CH₃O), 3.51, 3.22 (2H, CH₂-4).

SM (m/z): 306 (M⁺), 305.

5

B) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-méthyl-pyrazino[1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole-1,4 -dione.

On ajoute le 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,63 mmol) à une solution de méthylamine à 33 % dans l'éthanol (10 ml) et on chauffe 16 H sous azote avec agitation. Après évaporation du solvant, on ajoute 20 ml d'eau puis 20 ml de CH₂Cl₂, on agite et on décante la phase organique qui est ensuite lavée deux fois à l'eau. On sèche sur MgSO₄, on évapore et le résidu est purifié par mise en suspension dans le diéther et filtration.

15 Solide beige (530 mg, 60 %). F = 260°.

IR (KBr) : 3365 (NH), 3050, 2911, 2848 (CH), 1661 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 10.95 (1H, NH), 7.42 (1H, H11), 7.31 (1H, H8), 7.04 (1H, H9), 6.96 (1H, H10), 5.35, 4.17 (2H, CH₂-6), 4.31 (1H, H12a), 4.17, 4.01 (2H, CH₂-3), 3.17, 2.83 (2H, CH₂-12), 2.88 (3H, CH₃-2).

20 SM(m/z) : 269 (M⁺), 268.

EXEMPLE 2 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-n-PROPYL-PYRAZINO [1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

25 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -2- chloroacetyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,63 mmol) et de n-propylamine (1.34 ml, 16,3 mmol) dans le méthanol. On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et filtration.

30 Solide beige (450 mg, 55 %). F=135°.

IR (KBr) : 3261 (NH),3056,2961,2933 (CH),1657 (CO),1624 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 8.16 (1H, NH), 7.48 (1H, H11), 7.35 (1H, H8), 7.21 (1H, H9), 7.13 (1H, H10), 5.59, 4.15 (2H, CH₂-6), 4.33 (1H, H12a), 4.26 (2H, CH₂-3), 3.46, 2.89 (2H, CH₂-12), 3.51 (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.62 (2H, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (3H, CH₃).

SM (m/z) : 297 (M⁺), 296.

EXEMPLE 3 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(2-METHOXYETHYL)-
PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

10

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tetrahydro-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1.63 mol) et de 2-méthoxyéthylamine (0,28 ml, 3,26 mmol) dans le méthanol .On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et

15

filtration.

Solide beige (370 mg, 72 %). F=151°.

IR (KBr) : 3263 (NH),3062, 2928, 2854 (CH),1658 (CO).

RMN 1H (CDCl₃): 8.04 (1H, NH), 7.49 (1H, H11), 7.34 (1H, H8), 7.22 (1H, H9),7.15 (1H, H9), 5.61, 4.21 (2H, CH₂-6), 4.32 (1H, H12a), 4.28 (2H, CH-3), 3.59, 2.99 (2H, CH₂-12), 3.65 (4H, CH₂CH₂OCH₃), 3.40 (3H, OCH₃).

20

SM (m/z) : 313 (M⁺),312.

EXEMPLE 4 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL PYRAZINO
[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

25

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,63 mmol) et de benzylamine (0,36 ml, 3,26 mmol)

dans le méthanol (17ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et filtration.

Solide beige (620 mg,55%). F=248°.

5 IR (KBr) : 3262 (NH),3120,3086,2903 (CH),1659(CO),1628 (C=C).

RMN 1H (CDCl3) : 7.97 (1H,NH),7.49 (1H,H11),7.35 (1H,H8),7.20 (1H,H9),7.16 (1H,H10), 7.31 (5H,C6H5), 5.58, 4.17 (2H,CH2-6), 4.67 (2H,CH2C6H5) 4.40 (1H,H12a),3.98 (2H,H3), 3.59, 2.95 (2H,CH2-12).

SM (m/z) : 345 (M⁺), 344.

10

EXEMPLE 5 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-ALLYL-10 – METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE

15 A) 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-]indole-3-(R,S)carboxylate de méthyle .

Une solution de (R,S)-1,2,3,4-tétrahydro-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (2,86 g,10,99 mmol) et de triéthylamine (1,33 g,13,18 mmol) dans CH₂Cl₂ (90 ml) refroidie à 0° est additionnée goutte à goutte avec agitation d'une solution de chlorure de chloroacétyle (1,49 g,13,18 mmol) dans CH₂Cl₂ (10 ml). On continue ensuite l'agitation pendant 2 H à 20° et on ajoute 85 ml d'eau. Après décantation, on lave la phase organique deux fois à l'eau,on sèche sur MgSO₄ et on élimine le solvant. On purifie par mise en suspension dans un mélange de diéthylether et de diisopropylether et filtration.

25 Solide beige (2,60g,70 %).F=194°.

IR (KBr) :3300 (NH),2904,2836 (CH), 1746,1660 (CO).

30 RMN 1H (DMSO) : 10.76 (1H,NH),7.19,(1H,H8),6.96 (1H,H5),6.68 (1H,H7),5.67,5.21 (1H,H3),4.96,4.90,4.53,4.23 (2H,COCH₂Cl),4.65 (2H,CH₂-1),3.71 (3H,CH₃O-6),3.56 (3H,CO₂CH₃), 3.06,2.94 (2H,CH₂-4).

SM (m/z): 336 (M⁺), 335.

B) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-allyl-10-méthoxy- pyrazino[1',2':1,6]pyrido
[3,4-b]indole-1,4-dione.

5

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,49 mmol) et d'allylamine (848 mg, 14,9 mmol) dans le méthanol (24 ml). On purifie par mise en suspension dans le diéthylother et filtration.

10 Solide beige (300 mg, 62 %). F=236°.

IR (KBr) : 3286 (NH), 3073, 2894, 2925 (CH), 1672 (CO).

15 RMN 1H (DMSO) : 10.77 (1H, NH), 7.20 (1H, H8), 6.95 (1H, H11), 6.69 (1H, H9), 5.75 (2H, CH2-6), 5.26 (2H, CH2C=CH2) 4.37 (1H, H12a), 4.15 (2H, CH2-3), 3.99 (1H, CH2CH=CH2), 3.89 (2H, CH2CH=CH2), 3.79 (3H, CH3-O), 3.18, 2.85(2H, CH2-12).

SM (m/z) : 325 (M⁺), 324.

20 EXEMPLE 6 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-10- METHOXY
PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1;4-DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,49 mmol) et de benzylamine (318 mg, 2,97 mmol)
25 dans le méthanol puis on purifie par mise en suspension dans le diéthylother et filtration.
Solide beige (370 mg, 66 %) ; F=234°.

IR (KBr) : 3280 (NH), 3087, 3029, 2950 (NH), 1653 (CO), 1603 (C=C).

RMN 1H (DMSO): 10.76 (1H, NH), 7.30-7.39 (5H, C6H5), 7.19 (1H, H8), 6.97(1H, H11), 6.67 (1H, H9), 5.29, 4.15 (2H, CH2-6), 4.61 (2H, CH2C6H5), 4.42 (1H, H12a), 4.06 (2H, CH2-3), 3.73 (3H, CH3O), 3.25, 2.88 (2H, CH2-12).

SM (m/z) : 375 (M⁺).

5

EXEMPLE 7 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R,S)-METHYL- PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

10 A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle .

A une solution de chlorhydrate de (R,S)-tryptophanate de méthyle (5 g, 19,63 mmol) dans un mélange de méthanol (30 ml) et d'eau (10 ml), on ajoute successivement sous agitation H2SO4 en solution aqueuse 0.1 N (2 ml, 19,63 mmol), NaHCO3 (1,65g, 15 19,63 mmol) et l'acétaldéhyde (3,11 g, 70,66 mmol). On agite sous azote à 45° pendant 18 H et on élimine les solvants sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de CHCl3 (10/90). Solide jaune (2,30 g, 48 %). F= 60°.

20 IR (KBr) : 3184 (NH),3055,2951,2846(CH),1735 (CO),1621 (C=C).

RMN 1H (CDCl3) : 7.80 (1H, NH), 7.46 (1H, H5),7.30 (1H, H8), 7.15 (1H, H7),7.09 (1H, H6), 4.26 (1H, H1), 3.83 (4H, CH3O, H3), 3.13, 2.81 (2H, CH2-4), 1.48 (3H, CH3-1).

SM (m/z) : 244 (M⁺), 243, 229.

25

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)méthyl-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

30 A une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1(R,S)-méthyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (300 mg, 1,23 mmol) dans CHCl3 (10 ml) on ajoute

successivement sous azote avec agitation de NaHCO₃ (124 mg, 1,47 mmol) et le chlorure de chloroacétyle (333 mg, 2,95 mmol) puis on agite 1H à 20°. On ajoute 60 ml de CHCl₃ et on lave successivement avec une solution aqueuse de NaHCO₃ et une solution aqueuse de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, on élimine le solvant sous pression réduite et le résidu est repris dans un mélange d'éther de pétrole et de diéthylether. On filtre et le produit est recueilli après concentration du filtrat.

5 Solide jaune (195 mg, 50 %). F=120°.

IR (KBr) : 3243 (NH), 2983, 2951 (CH), 1739 (CO), 1637 (CO), 1619 (C=C).

10 RMN 1H (CDCl₃) : 8.04 (1H, NH), 7.51 (1H, H5), 7.31 (1H, H8), 7.16 (1H, H7), 7.11 (1H, H6), 5.53 (1H, H1), 4.98 (1H, H3), 4.32, 4.16 (2H, COCH₂Cl), 3.64 (3H, CH₃O), 3.48, 3.09 (2H, CH₂-4), 1.52 (3H, CH₃-1).

SM (m/z) : 320 (M⁺), 285.

15 C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-méthyl-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b] indole-1,4-dione.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R,S)-méthyl -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (200 mg, 0,62 mmol) et de benzylamine (133 mg, 1,2 mmol) dans le méthanol. On lave avec une solution aqueuse d'HCl 1N, on sèche sur MgSO₄ et on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec l'acétonitrile.

20

Solide orange (110 mg, 50 %). F= 258°.

25

IR (KBr) : 3298 (NH), 3031, 2960, 2892 (CH), 1653 (CO), 1624 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 8.04 (1H, NH), 7.52 (1H, H11), 7.32-7.07 (8H, C₆H₅, H8, H9, H10), 5.33 (1H, H6), 4.08 (1H, H12a), 4.81, 4.41 (2H, CH₂-3), 3.87 (2H, CH₂C₆H₅), 3.65, 2.96 (2H, CH₂-12), 1.47 (3H, CH₃-6).

30 SM (m/z) : 359 (M⁺), 344, 316.

EXEMPLE 8 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-OCTAHYDRO-2-(n-BUTYL)-6(R)-METHYL
PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

- 5 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylate de méthyle (830 mg, 2,59 mmol) et de n-butylamine (376 mg, 5,17 mmol) dans le méthanol (25 ml).
- 10 Solide jaune (810 mg, 80 %). F=236°.

IR (KBr) : 3291 (NH), 3056, 2957, 2930 (CH), 1658 (CO).

- RMN 1H (CDCl₃) : 8.09 (1H, NH), 7.50 (1H, H11), 7.31 (1H, H8), 7.14 (1H H9), 7.10 (1H, H10), 5.35 (1H, H6), 4.04 (1H, H12a), 4.02, 3.92 (2H, CH₂-3), 3.32, 2.94 (2H, CH₂-12), 3.58 (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.48, 1.32 (4H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.91 (3H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.46 (3H, CH₃-6).

SM (m/z) : 325 (M⁺), 310, 282, 197.

- EXEMPLE 9 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-OCTAHYDRO-2-ALLYL-6-(R,S)-METHYL-10-
20 METHOXY- PYRAZINO[1'2':1,6]PYRIDO [3,4-b]INDOLE-1,4- DIONE.

A) Acide 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylique.

- 25 A une solution partielle de (R,S)-5-méthoxy-tryptophane (10g, 42,69 mmol) dans l'eau (35 ml), on ajoute une solution aqueuse de H₂SO₄ 0.1 N (4,3ml) puis de l'acétaldéhyde (8,6ml, 154 mmol) et on agite 1H30 à 40° sous azote. On ajoute de l'acétaldéhyde (8,6 ml, 154 mmol) et on continue le chauffage à 40° pendant 12 H avec agitation. Le produit recueilli par filtration est purifié par mise en suspension dans l'acétate d'éthyle
- 30 puis dans l'éther de pétrole.

Solide beige(10g, 90 %). F=260°.

IR (KBr) : 3515 (OH), 3237 (NH), 3083, 2941 (CH), 1654 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 10.87 (1H, NH), 7.21 (1H, H8), 6.95 (1H, H5), 6.70 (1H, H7), 4.48
5 (1H, H1), 3.73 (3H, CH3O), 3.58 (1H, H3), 3.14, 2.73 (2H, CH2-4), 1.57 (3H, CH3-1).

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-
carboxylate de méthyle.

10 A une solution partielle d'acide 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-6-méthoxy-
pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylique (11,4g, 43,8mmol) refroidie à 0° on ajoute
goutte à goutte du chlorure de thionyle (6,35 ml, 87,6 mmol) et, après dissolution
complète, on chauffe 2 H au reflux. On élimine le solvant sous pression réduite, le
résidu est mis en suspension dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et on extrait
15 avec le CHCl₃. Après séchage sur MgSO₄, on concentre jusqu'à début de cristallisation
Solide jaune (8,2 g, 68 %). F=50° (dec.)

IR (KBr) : 3299 (NH),3082,2992,2947,2847(CH),1736(CO),1651(C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.66 (1H, NH), 7.21 (1H, H8), 6.95 (1H, H5), 6.72 (1H, H7),
20 4.14(1H, H1), 3.79 (3H, CH3O-5), 3.74 (3H, CO₂CH₃), 3.65 (1H, H3), 2.95, 2.70 (2H,
CH₂-4), 1.43 (3H, CH₃-1).

C) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-
(R,S)-carboxylate de méthyle.

25

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 H à 20° d'une solution de
1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S) – méthyl - 6-méthoxy – pyrido [3, 4-b] indole - 3 - (R,S) -
carboxylate de méthyle (4,98g, 18,15 mmol), de chlorure de chloroacétyle (1,73 ml,
21,78 mmol) et de triéthylamine (3,06 ml, 21,78 mmol) dans CH₂Cl₂ (140 ml). On

purifié par mise en suspension dans un mélange de diéthyloxy et de diisopropylether puis filtration.

Solide jaune (5,47 g, 86 %). F=132°.

5 IR (KBr) : 3303 (NH),3053,2080,2938 (CH),1745 (CO),1661 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 10.77 (1H, NH), 7.18 (1H, H8), 6.97 (1H, H5), 6.69 (1H, H7), 5.33 (1H, H1), 5.19 (1H, H3), 4.76, 4.47 (2H, COCH2Cl), 3.73 (3H, CH3O-5), 3.56 (3H, CO2CH3), 3.34, 2.92 (2H, CH2-4), 1.39 (3H, CH3-1).

SM (m/z) : 350 (M⁺), 315.

10

D) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-allyl-6-(R,S)-méthyl-10-méthoxypyrazino [1',2' :1,6] pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

15 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote avec agitation d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-2-chloroacétyl-6-méthoxy- pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,43 mmol) et d'allylamine (814 mg, 143 mmol) dans le méthanol (25 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CHCl₃ et d'acétone (90/10).

20 Solide beige (283 mg, 60%) ; F=226°

IR (KBr) :3270 (NH),2933 (CH),1659 (CO),1602 (C=C).

25 RMN 1H (CDCl₃) : 7.97 (1H, NH), 7.18 (1H, H8), 6.96 (1H, H11), 6.77 (1H, H9), 5.72(1H, CH2CH=CH2), 5.32 (1H, H6), 5.22 (2H, CH2CH=CH2), 4.06 (1H, H12a), 4.03 (2H, CH2-3) 3.88 (2H, CH2CH=CH2), 3.79 (3H, CH3O), 3.53, 2.92 (2H, CH2-4), 1.46 (3H, CH3-6).

SM (m/z) : 339(M⁺), 338.

EXEMPLE 10 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R,S)-METHYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-2,4-DIONE.

- 5 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote avec agitation d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,43 mmol) et de benzylamine (305 mg, 2,85 mmol) dans le méthanol (25 ml)
Solide blanc (305 mg, 55 %). F=264°.

10

IR (KBr) : 3294 (NH),3027,2986,2934 (CH),1648 (CO),1604 (C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.86 (1H, NH),7.32 (1H, H8) 7.21 (5H, C6H5), 7.07 (1H, H11), 6.69 (1H, H9), 5.20 (1H, H6),4.70, 4.51 (2H, CH2C6H5), 4.31 (1H, H12a), 4.08, 3.87 (2H, CH2-3), 3.80 (3H, CH3O), 3.37, 2.81 (2H, CH2-12), 1.38, (3H, CH3-6).

- 15 SM (m/z): 389 (M⁺), 388.

EXEMPLE 11 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-METHOXYETHYL-6-(R,S)-METHYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4b] INDOLE-1,4-DIONE.

20

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-méthyl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (1,5 g, 4,27 mmol) et de méthoxyéthylamine (642 mg, 8,55 mmol) dans le méthanol.

- 25 Solide beige (890 mg, 58 %). F=214°.

IR (KBr) :3315 (NH),3065,2984,3873,2830 (CH), 1648 (CH),1599 (C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.85 (1H, NH), 7.20 (1H, H8), 7.05 (1H, H11), 6.68 (1H, H9), 5.19 (1H, H6), 4.20 (1H, H12a), 4.16, 3.99 (2H, CH2-3), 3.75 (3H, CH3O-10), 3.74

(2H, CH2CH2OCH3), 3.62 (CH2CH2OCH3), 3.34 (3H, CH2CH2OCH3), 3.28, 2.75 (2H, CH2-12), 1.37 (3H, CH3-6).

SM (m/z) : 357 (M⁺), 356.

5 EXEMPLE 12 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-n-PROPYL-6-(R,S)-ETHYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-éthyl-10-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)carboxylate de méthyle.

10

A une solution de (R,S)- tryptophanate de méthyle (15 g, 60,4 mmol) et de propionaldéhyde (4,75 ml, 65,2 mmol) dans CH₂Cl₂ anhydre refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte avec agitation l'acide trifluoroacétique (9 ml, 120,8 mmol) puis on agite 24 H à 20°. On ajoute une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ jusqu'à alcalinisation
15 puis 150 ml de CH₂Cl₂ et on agite pendant 20 min. Après décantation, on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, on sèche sur MgSO₄ et on évapore à sec sous vide.

Huile jaune (15,68 g, 90 %).

20

IR (KBr) : 3394 (NH), 3063, 2956, 2934 (CH), 1736 (CO) 1626 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.83 (1H, NH), 7.24 (1H, H8), 6.99 (1H, H5), 6.85 (1H, H7), 4.18 (1H, H1), 3.90 (3H, CH₃O-5), 3.86 (3H, CO₂CH₃), 3.85 (1H, H3) 3.16, 2.85 (2H, CH₂-4), 1.81 (2H, CH2CH₃), 1.12(3H, CH₂CH3).

25

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R,S)-éthyl-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2H à 20° d'une solution de
30 1,2,3,4 - tétrahydro- 1 - (R, S) - éthyl - 10 - méthoxy - pyrido - [3, 4 - b] indole - 3 -

(R, S)-carboxylate de méthyle (18,43 g, 63,92 mmol), de triéthylamine (7,76 g, 76,7 mmol) et de chlorure de chloroacétyle (8,66 g, 76,7 mmol) dans CH₂Cl₂ anhydre. On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétone et de CHCl₃ (4/96).

5 Solide jaune (14,44 g, 62 %). F=164°.

IR (KBr) : 3289 (NH), 2969, 2830 (CH), 1739 (CO), 1644 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.73 (1H, NH), 7.13 (1H, H8), 6.89 (1H, H5), 6.75 (1H, H7), 5.46 (1H, H1), 4.91 (1H, H3), 4.30, 4.13 (2H, CH₂Cl), 3.80 (3H, CH₃O-5), 3.63 (3H, CO₂CH₃), 3.04, 3.47 (2H, CH₂-4), 1.71 (2H, CH₂CH₃), 1.10 (3H, CH₂CH₃).

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-6(R,S)-ethyl-10-méthoxy-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione).

15 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-éthyl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S) carboxylate de méthyle (2,5 g, 6,87 mmol) et de n-propylamine (4,06 g, 68,7 mmol) dans le méthanol.

Solide jaune (1.60 g, 68 %). F=105°.

20

IR (KBr) : 3294 (NH), 2964, 2932, 2873, 2829 (CH), 1657 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 8.11 (1H, NH), 7.23 (1H, H8), 7.01 (1H, H11), 6.85 (1H, H9), 5.71 (1H, H6), 5.33 (1H, H12a), 4.03, 3.89 (2H, CH₂-3), 3.87 (3H, CH₃O), 3.55 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 3.35, 2.98 (2H, CH₂-12), 1.88 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 1.64 (2H, CH₂CH₃-6), 0.95 (3H, NCH₂CH₂CH₃), 0.77 (3H, CH₃O-5).

25

SM (m/z): 355 (M⁺), 354.

EXEMPLE 13 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R,S)-ETHYL 10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]-PYRIDO[3,4-b]INDOLE -1,4-DIONE.

30

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R,S)-éthyl -2- chloroacétamido -6- méthoxy-pyrido [3,4-b] indole -3-(R,S)-carboxylate de méthyle (2,5 g, 6.85 mmol) et de benzylamine (1.47 g, 13.10 mmol) dans le méthanol (110 ml). Le précipité formé après
5 refroidissement est mis en suspension dans une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, essoré et lavé à l'eau.

Solide blanc (1.46 g, 54 %). F=208°.

IR (KBr) : 3321 (NH),3060,2998,2967,2931 (CH),1664 (CO),1628 (C=C).

10 RMN 1H (DMSO) : 10.87 (1H,NH), 7.31 (1H, H8), 7.27-7.17 (5H, C6H5), 7.05 (1H, H11), 6.66 (1H, H9), 5.20 (1H, H6), 4.60 (2H, CH₂C₆H₅), 4.27 (1H, H12a), 4.08, 3.78 (2H, CH₂-3), 3.78 (3H, CH₃O), 3.12, 2.79 (2H, CH₂-12), 1.83 (2H, CH₂CH₃), 0.61 (3H, CH₂CH₃).

SM (m/z) : 403 (M⁺), 402

15

EXEMPLE 14 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R,S)-ETHYL-10-HYDROXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

Une solution de 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro -2- benzyl -6- (R,S)-éthyl -10-
20 méthoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (900 mg, 2,23 mmol) et de tribromure de bore (8.93ml , 8,92 mmol) dans CH₂Cl₂ (15 ml) est chauffée au reflux pendant 1H 45. Après refroidissement, on hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et on essore le précipité. On lave successivement avec CH₂Cl₂ et avec le diéthylother.

25 Solide blanc (650 mg, 73 %). F=195°.

IR (KBr) : 3340 (OH),3321 (NH),2968,2923(CH),1651 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 8.71 (1H, NH),7.35 (6H, C₆H₅, H8), 7.15 (1H, H11), 6.84 (1H, H9), 6.61 (1H, H6), 5.24 (1H, H12a), 4.66 (2H, CH₂C₆H₅), 4.14 (2H, CH₂-3), 3.19,
30 2.83 (2H, CH₂-12), 1.88 (2H, CH₂CH₃), 0.67 (3H, CH₂CH₃).

SM (m/z) : 389 (M^+), 388.

EXEMPLE 15 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(S)-
PHENYL-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]-INDOLE-1,4- DIONE

5

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R, S)-carboxylate de méthyle.

A une solution de chlorhydrate de (R,S)-tryptophanate de méthyle (15 g, 0,0588 mmol)
10 de triéthylamine (8,3 ml, 0,0588 mole) et de benzaldéhyde (6,6 ml, 0,647 mole) dans
CH₂Cl₂ anhydre (300 ml) refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte avec agitation
l'acide trifluoro- acétique (9,05 ml, 0,117 mole) puis on chauffe 9 H au reflux. Après
refroidissement, on alcalinise avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ et on
15 extrait la phase aqueuse 2 fois avec CH₂Cl₂. Les phases organiques réunies sont lavées
1 fois à l'eau et 2 fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On
sèche sur MgSO₄ et on évapore à sec. On purifie par chromatographie sur colonne de
silice en éluant avec CH₂Cl₂ puis avec un mélange CH₂Cl₂/acétone (99/1), on purifie
et on effectue la séparation du 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-(3R
et 3S)-carboxylate de méthyle qui passe en tête de son stéréoisomère 1-(R)-phényle.
20 Solide blanc (7,5 g, 41 %). F=242°.

IR (KBr) :3391,3334 (NH) ,3036,2947,2789 (CH),1738 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 10.33 (1H, NH), 7.43 (1H, H5), 7.35 (5H, C6H5), 7.20 (1H, H8),
6.99 (1H, H7), 6.94 (1H, H6), 5.20 (1H, H1), 3.88 (1H, H3), 3.69 (3H, CO₂CH₃), 3.03,
25 2.83 (2H, CH₂-4).

SM (m/z) : 306 (M^+), 291, 247.

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole- 3-(R,S)-
carboxylate de méthyle

30

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 H à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-3(R,S)-carboxylate de méthyle (2 g, 6,53 mmol), de triéthylamine (1,1 ml, 7,836 mmol) et de chlorure de chloroacétyle (0,62 ml, 7,836 mmol) dans CHCl₃ (50 ml). On purifie par mise en suspension dans

5 l'hexane.

Solide blanc (2 g, 80 %). F=108° (dec.).

IR (KBr) : 3382(NH),3057,3008,2949,2851(CH),1740 (CO),1651 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.72 (1H, NH), 7.54 (1H, H5), 7.22-7.08 (8H, C6H5, H6, H7, H8),
10 6.90 (1H, NH), 4.85 (1H, H1), 4.27, 4.14 (2H, COCH₂Cl), 3.67 (3H, CH₃),3,65 (1H, H3), 3.14, 2.93 (2H, CH₂-4).

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-1(S)-phényl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido
[3,4-b]indole-1,4-dione.

15

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4- tétrahydro -1- (S) -phényl-2- chloroacétyl -pyrido [3,4-b] indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (1 g, 2,69 mmol) et de benzylamine (0.59 ml) .

Solide orange (625 mg, 60 %). F=260°.

20

IR (KBr) :3290 (NH),3065,3028,2921,2847 (CH),1660 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) :7.84 (1H, NH), 7.53 (1H, H11), 7.27-7.09 (7H, H8, H9), 7.07 (1H, H10),
6.16 (1H, H6), 4.84, 4.34 (2H, CH₂C₆H₅), 4.28 (1H, H12a), 3.87, 3.78 (2H, CH₂-3),
25 3.74, 3.23 (2H, CH₂-12).

SM (m/z): 421 (M⁺), 420, 344, 330.

EXEMPLE 16: 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2- ISOPROPYL-6(R)-
PHENYL-PYRAZINO[1'2':1,6]PYRIDO[3, INDOLE-1,4-DIONE.

30

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On opère comme décrit dans l'exemple 19A à partir du chlorhydrate de (R,S)-tryptophanate de méthyle (15 g, 0,0588 mole) et de benzaldéhyde (6,6 ml, 0,0647 mole) dans CH₂Cl₂ et on sépare le stéréoisomère 1-(S)-phényle par chromatographie sur colonne de silice.

Solide blanc (4 g, 22 %). F=154°.

10 IR (KBr) : 3399 (NH), 2926, 2855 (CH), 1728 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.57 (1H, NH), 7.54 (1H, H5), 7.32-7.20 (6H, C₆H₅, H8), 7.14 (1H, H7), 7.09 (1H, H6), 5.88 (1H, H1), 3.95 (1H, H3), 3.69 (3H, CH₃O), 3.26, 3.11 (2H, CH₂-4).

SM (m/z) : 306 (M⁺), 305, 247, 229.

15

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 h à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (1,4g, 4,57 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0,43 ml, 5,49 mmol) et de triéthylamine (0,77 ml, 5,49 mmol) dans CHCl₃ (35 ml). On purifie par mise en suspension dans l'hexane.

20 Solide jaune (1,3 g, 74 %). F= 224°.

25

IR (KBr) : 3369 (NH), 3027, 2951, 2855 (CH), 1736 (CO), 1655 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.76 (1H, NH), 7.45 (1H, H5), 7.29, 7.14 (6H, C₆H₅, H8) 7.05 (1H, H7), 7.03 (1H, H6), 6.08 (1H, H1), 5.29 (1H, H3), 4.06, 3.74 (2H, COCH₂Cl), 3.59 (3H, CH₃O), 3.50, 3.22 (2H, CH₂-4).

30

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-isopropyl-6-phénylpyrazino[1',2':1,6]pyrido [3,4-b]indole-1,4-dione.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote
 5 d'une solution de 1,2,3,4- tétrahydro-1-(R) -phényl -2- chloroacétyl - pyrido [3,4-b] indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (0,75 g, 1,9 mmol) et d'isopropylamine (1,12g, 19 mmol) dans le méthanol. On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide blanc (568 mg, 80 %). F=212°.

10

IR (KBr) : 3232 (NH),3026,2975,2937(CH),1666,1643 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 11.09 (1H, NH), 7.51 (1H, H11), 7.39-7.29 (5H, C6H5), 7.21 (1H, H8), 7.12(1H,H9), 7.03 (1H,H10), 6.90 (1H,H6), 4.56 (1H,H12a), 4.17, 3.98 (2H,CH2-3), 4.04 (1H, NCH(CH3)2), 3.31, 3.03 (2H, CH2-12), 1.09 (6H, NCH(CH3)2).

15 SM (m/z): 373 (M⁺), 372.

EXEMPLE 17 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-ISOBUTYL- 6-(R)-PHENYL-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

20 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4- tétrahydro -1- (R) -phényl -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (0,75 g, 1,9 mmol) et d'isobutylamine (0,38 ml, 3,8 mmol) dans le méthanol (25 ml). On purifie par mise en suspension dans l'hexane et essorage.

25 Solide blanc (439 mg, 60 %). F=260°.

IR (KBr) : 3295 (NH),3086,3057,2958 (CH),1665,1648 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 11.11 (1H, NH), 7.51 (1H, H11), 7.35 (5H, C6H5), 7.21 (1H, H8), 7.10 (1H, H9), 7.03 (1H, 10), 6.91 (1H, H6), 4.30 (1H, H12a), 4.01 (2H, CH2-3), 3.24
 30 (2H, CH2CH(CH3)2), 3.06, 2.93 (1H, CH(CH3)2), 0.83 (6H, CH(CH3)2).

SM (m/z) : 387 (M⁺), 386, 310.

EXEMPLE 18: 1,2,3,4,6,6a,7,11b,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R)-
PHENYL-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4- DIONE.

5

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4- tétrahydro -1- (R)-phényl -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole-3(R,S)-carboxylate de méthyle (1,2 g, 3,24 mmol) et de benzylamine (0,71 ml, 6,48 mmol) dans le méthanol (30 ml) . On purifie par mise en suspension dans l'hexane et essorage.

10

Solide blanc (671 mg, 67 %). F = 260°.

IR(KBr) :3282 ((NH),3036,2919 (CH),1657 (CO).

15 RMN 1H (CDCl₃) : 7.88 (1H, NH), 7.48 (1H, H11), 7.22-7.14(8H, C₆H₅, H10, H9, H8), 6.97 (1H, H6), 4.79, 4.25 (2H, CH₂C₆H₅), 4.35 (1H, H12a), 3.86 (2H, CH₂-3), 3.54, 2.91 (2H, CH₂-12).

SM (m/z) : 421 (M⁺), 420, 344, 330.

20 EXEMPLE 19 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(n-PROPYL)-6-(S)-
PHENYL-10-METHOXYPYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1-4-DIONE.

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-
carboxylate d'éthyle.

25

On opère comme dans le cas de l'exemple 19A par chauffage 24 H au reflux d'une solution de (R,S)-5-méthoxy-tryptophanate d'éthyle (20,54 g, 78,3 mmol) de benzaldéhyde (8,97 g, 84,6 mmol) et d'acide trifluoroacétique (17,86 g, 156,6 mmol) dans le toluène anhydre (450ml). Après évaporation du solvant sous vide, on dissout le
30 résidu dans 600 ml de CH₂Cl₂ et on lave 2 fois avec une solution aqueuse saturée de

NaHCO₃. On sèche sur sulfate de magnésium et on élimine le solvant. On effectue la purification et la séparation des stéréoisomères 1-(S)-phényl- et 1-(R)-phényl-tétrahydro-pyrido-indole-carboxylates de méthyle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CHCl₃ et d'acétone (96/4).

5 Solide jaune (5,4 g, 20 %). F=74°.

IR (KBr) : 3343 (NH), 3061, 2964, 2933 (CH), 1732 (CO), 1626 (C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.10 (1H, NH), 7.38 (5H, C₆H₅), 7.08 (1H, H₈), 6.97 (1H, H₅), 6.62 (1H, H₇), 5.16 (1H, H₁), 4.17 (2H, OCH₂CH₃), 3.83 (1H, H₃), 3.73 (3H, CH₃O-5), 3.01, 2.79 (2H, CH₂-4), 1.23 (3H, OCH₂CH₃).

SM m/z : 350 (M⁺), 349.

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle .

15

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 h à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-phényl -2- chloroacétyl -6- méthoxy-pyrido [3,4-b] indole -3-(R,S) carboxylate de méthyle (1,2 g, 3,42 mmol), de triéthylamine (420 mg, 4,11 mmol) et de chlorure de chloroacétyle (460 mg, 4,11 mmol) dans CH₂Cl₂ anhydre (26 mL).

20 On purifie par mise en suspension dans un mélange d'éther de pétrole et essorage.

Solide beige (1 g, 82 %). F=152°

IR (KBr) : 3355 (NH), 3023, 2980, 2948 (CH), 1744 (CO), 1653 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.51 (1H, NH), 7.19 (5H, C₆H₅), 7.09 (1H, H₈), 6.98 (1H, H₅), 6.87 (1H, NH), 6.78 (1H, H₇), 4.85 (1H, H₁), 4.28, 4.14 (2H, COCH₂Cl), 3.84 (3H, CH₃O-5), 3.68 (1H, H₃), 3.64 (2H, OCH₂CH₃), 3.09 (2H, H₄), 1.46 (3H, OCH₂CH₃).

SM (m/z) : 424 (M⁺), 423.

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(S)-phényl-10- méthoxypyrazino [1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

30

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-phényl -2- chloroacétyl -6- méthoxy-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,17 mmol) et de n-propylamine (692 mg, 11,7 mmol) dans le méthanol (20 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CHCl₃ et d'acétone (90/10).

Solide beige (473 mg, 53 %). F=172°.

IR (KBr) : 3283 (CH),3061,2960,2874 (CH),1649 (CO).

10 RMN 1H (CDCl₃) : 7.69 (1H, NH), 7.23-7.12 (5H,C6H5), 7.09(1H, H8), 6.98 (1H, H11), 6.79 (1H, H9), 6.15 (1H, H6), 4.25 (1H, H12a), 4.03, 3.65 (2H, CH₂-3), 3.79 (3H, CH₃O-5), 3.46 (2H, CH₂CH₂CH₃), 3.23, 3.12 (2H, CH₂-12), 1.54 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 0.87 (3H, NCH₂CH₂CH₃).

SM (m/z) : 403 (M⁺), 402.

15

EXEMPLE 20 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(n-PROPYL)-6-(R)-(PHENYL)-10- METHOXYPYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

20 A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 19A et on sépare le dérivé de son stéréoisomère 1-(S)-phényle par chromatographie sur colonne de silice.

25 Solide jaune (6,85g, 25 %). F=174°.

IR (KBr) :3316(NH),3138 ,2845,2830 (CH),1726 (CO),1630 (CO).

RMN 1H (DMSO) :10.45 (1H, NH), 7.29 (5H, C6H5), 7.09 (1H, H8), 6.94 (1H, H5), 6.65 (1H, H7), 5.26 (1H, H1), 4.07 (2H, OCH₂CH₃), 3.77 (3H, CH₃O), 3.70 (1H, H3),

30 3.09, 2.83

(2H, CH₂-4), 1.17 (3H, OCH₂CH₃).

SM (m/z): 350(M⁺), 349.

- 5 B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par chauffage 2 H à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (1,5 g, 4,28 mmol) de triéthylamine (520 mg, 5,14 mmol) et de chlorure de chloroacétyle (580 mg, 5,14 mmol) dans le CH₂Cl₂ anhydre (32 ml). On purifie par
10 mise en suspension dans un mélange de diéthylether et d'ether de pétrole puis essorage. Solide beige (1,41 g, 77 %). F=196°.

IR (KBr) : 3308 (NH), 3060, 2979, 2937 (CH), 1730 (CO), 1640 (CO).

- 15 RMN 1H (CDCl₃) : 7.64 (1H, NH), 7.28 (5H, C₆H₅), 7.03 (1H, H₈), 6.88 (1H, H₅), 6.72 (1H, H₇), 6.06 (1H, H₁), 5.13 (1H, H₃), 4.02 (2H, OCH₂CH₃), 3.77 (3H, CH₃O-6), 3.57 (2H, COCH₂Cl), 3.20 (2H, CH₂-4), 1.06 (3H, OCH₂CH₃).

SM (m/z) : 426 (M⁺), 425.

- 20 C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(R)-phényl-10-méthoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,17 mmol) et de n-propylamine (692mg, 11,7 mmol) dans le méthanol 20 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CHCl₃ et d'acétone (90/10).

Solide jaune (213 mg, 45 %). F=250°.

IR (KBr) : 3251 (NH), 2954, 2933, 2873 (CH), 1665 (CO), 1644 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.69 (1H, NH), 7.21 (5H, C₆H₅), 7.12 (1H, H₈), 6.98 (1H, H₁₁),
6.92 (1H, H₆), 6.80 (1H, H₉), 4.28 (1H, H_{12a}), 4.05, 3.89 (2H, CH₂-3), 3.79 (3H,
5 CH₃O-10), 3.46 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 3.13, 2.87 (2H, CH₂-12), 1.55 (2H,
NCH₂CH₂CH₃), 0.87 (3H, OCH₂CH₂CH₃).

SM (m/z) : 404 (M⁺), 403.

EXEMPLE 21 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(2-METHOXY-ETHYL)-
6-(S)-PHENYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-
10 DIONE

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 h au reflux sous azote
d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-
pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,17 mmol) et de 2-
15 méthoxyéthylamine (176 mg, 2,34 mmol) dans le méthanol. On purifie par mise en
suspension dans un mélange de diéther et d'éther de pétrole et essorage.

Solide jaune (360 mg, 73 %). F=140°.

IR (KBr) : 3298 (NH), 3061, 2896, 2933, 2831 (CH), 1652 (CO).

20 RMN 1H (CDCl₃) : 7.72 (1H, NH), 7.25-7.14 (5H, C₆H₅), 7.09 (1H, H₈), 6.98 (1H,
H₁₁), 6.75 (1H, H₉), 6.16 (1H, H₆), 4.27 (1H, H_{12a}), 4.17, 3.97 (2H, CH₂-3), 3.80
(3H, OCH₃-10), 3.58, 3.12 (2H, CH₂-12), 3.55 (2H, NCH₂CH₂OCH₃), 3.51 (2H,
NCH₂CH₂OCH₃), 3.29 (3H, NCH₂CH₂OCH₃).

SM (m/z) : 419 (M⁺), 418.

25

EXEMPLE 22 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(2-METHOXY-ETHYL)-
6-(R)-PHENYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-
DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 h au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-phényl-2-chloroacétyl-6-méthoxy-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,17 mmol) et de 2-méthoxyéthylamine (176 mg, 2.34 mmol). On purifie par mise en suspension dans un

5 mélange de diéthyloxy et d'éther de pétrole puis essorage.
Solide jaune (330 mg, 63 %). F=164°.

IR (KBr) : 3321 (NH),3058,3028,2930,2830 (CH),1666 (CO).

10 RMN 1H (CDCl₃) : 7.70 (1H, NH), 7.25 (5H, C₆H₅), 7.13 (1H, H₈), 6.99 (1H, H₁₁), 6.92 (1H, H₆), 6.80 (1H, H₉), 4.28 (1H, H_{12a}), 4.18, 4.08 (2H, CH₂-3), 3.79 (3H, CH₃O-10), 3.62, 2.89 (2H, CH₂-12), 3.53 (2H, NCH₂CH₂OCH₃), 3.41 (2H, NCH₂CH₂OCH₃), 3.43 (3H, NCH₂CH₂OCH₃).

SM (m/z) : 419 (M⁺), 418.

15

EXEMPLE 23 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(3-N,N-DIMETHYLAMINO PROPYL)-6-(R)-PHENYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

20 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 h au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-phényl -2- chloroacétyl -6- méthoxy-pyrido[3,4-b]indole -3- (R,S) carboxylate d'éthyle (400 mg, 0,94 mmol) et de 3-N,N-diméthylamino propylamine (191 mg, 1,87 mmol) dans le méthanol (15 ml). On purifie par mise en suspension dans un mélange de diéthyloxy et d'éther de pétrole puis essorage.

25 Solide beige (290 mg, 69 %). F=148° (dec.).

IR (KBr) :3265(NH),3061,2936,2828 (CH),1660 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.76 (1H, NH), 7.23 (5H, C₆H₅), 7.14 (1H, H₈), 6.98 (1H, H₁₁),6.91 (1H, H₆), 6.76 (1H, H₉), 4.25 (1H, H_{12a}), 4.09, 3.93 (2H, CH₂-4) 3.83 (3H,

CH3O-10), 3.50 (2H, NCH2CH2CH2N(CH3)2), 3.26, 2.86 (2H, CH2-12), 2.20 (2H, NCH2CH2CH2 N(CH3)2), 2.13 (6H, N(CH3)2), 1.68 (2H, NCH2CH2CH2N(CH3)2).
SM (m/z) : 446 (M⁺), 445.

5 EXEMPLE 24 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(n-PROPYL)-6-(S)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle.

10 On opère comme dans le cas de l'exemple 19A par chauffage 24 H au reflux d'une solution de (R,S)-tryptophanate d'éthyle (20 g, 86,1 mmol), de 4-méthylbenzaldéhyde (11,17g, 93 mol) et d'acide trifluoroacétique (12,8 ml, 172,2 mmol) dans le toluène anhydre (450 ml). On purifie et on effectue la séparation des stéréoisomères 1S- et 1R-
15 (4-tolyl)-tétrahydro-pyridoindole-carboxylates d'éthyle par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CH2Cl2 et d'acétone (98/2).
Solide jaune (5,1g, 16,6 %). F= 90°.

IR (KBr) : 3388(NH), 3052, 2978, 2924 (CH), 1731 (CO), 1621 (C=C).

RMN 1H (CDCl3) : 7.45 (1H, H5), 7.36 (1H, H8), 7.19, 7.09 (4H, C6H4CH3),
20 7.03(1H, H7), 7.01 (1H, H6), 5.19 (1H, H1), 4.16 (2H, OCH2CH3), 3.86 (1H, H3),
3.14, 2.91 (2H, CH2-4), 2.21 (3H, CH3C6H4), 1.26 (3H, OCH2CH3).
SM (m/z) : 334 (M⁺), 333.

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-
25 carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 H à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-phényl-pyrido-[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (2,5g, 7,47 mmol), de triéthylamine (1,3 ml, 8,97 mmol) et de chlorure de chloroacétyle

(0,7 ml, 8,97 mmol) dans CHCl₃ anhydre (50 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropyléther et essorage.

Solide beige (2,27 g, 74 %). F=173°

- 5 IR (KBr) :3372 (NH),3029,2976,2952 ((CH),1736 (CO),1660 (CO),1628 (C=C).
 RMN 1H (CDCl₃) : 7.70 (1H,NH),7.51 (1H,H5),7.19-7.06 (5H,C₆H₄CH₃,H8),6.97 (1H,H7), 6.83 (1H,H6), 4.83(1H, H1), 4.18 (2H, OCH₂CH₃), 3.96 (1H, H3), 3.61 (2H, COCH₂Cl), 3.09 (2H, CH₂-4), 2.21 (3H, CH₃C₆H₄), 1.23 (3H, OCH₂CH₃)
 SM (m/z) : 398 (M⁺), 363.

10

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-décahydro-2-n-propyl-6-(S)-(4-tolyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-dione-1,4.

15 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-(4-tolyl)-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,22 mmol) et de n-propylamine (1 ml, 12,2 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie par mise en suspension dans un mélange d'ether de pétrole et de diisopropylether puis essorage.

Solide blanc (310 mg, 53 %). F=170°.

20

- IR (KBr) :3271 (NH),3054 ,2964,2930 ,2873(CH),1664 (CO).
 RMN 1H (CDCl₃) : 8.17 (1H, NH),7.64 (1H, H11), 7.31 (1H, H8), 7.25-7.05 (6H, C₆H₄CH₃, H9, H10), 6.29 (1H, H6), 4.33 (1H, H12a), 4.06, 3.91 (2H, CH₂-3), 3.85, 3.59 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 3.32 (2H, CH₂-12), 2.30 (3H, CH₃C₆H₄), 1.61(2H, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (3H, NCH₂CH₂CH₃).
 SM (m/z) : 388 (M⁺), 387.

25

EXEMPLE 25 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(BUT-2-YL)-6-(R)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

30

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-tolyl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 24A et on sépare du tétrahydro-1-(S)-(4-tolyl)-pyridoindole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle par chromatographie sur colonne de
5 silice.

Solide jaune (7,10 g, 24 %). F=185°.

IR (KBr) : 3320,3141 (NH),2943,2848 (CH),1732 (CO),1626 C=C).

10 RMN 1H (CDCl3) : 7.63 (1H, NH), 7.56 (1H, H5), 7.23 (1H, H8), 7.18-7.12 (5H, C6H4CH3, H7), 7.11 (1H, H6), 5.38 (1H, H1), 4.14 (2H, OCH2CH3), 3.96 (1H, H3), 3.30, 3.26 (2H, CH2-4), 2.35 (3H, CH3C6H4), 1.26 (3H, OCH2CH3).

SM (m/z) : 334 (M⁺), 333.

15 B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-tolyl)-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S) carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par chauffage 2 h à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-tolyl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle (3,05 g, 9,12 mmol), de triéthylamine (1,58 ml, 11,13 mmol) et de chlorure de
20 chloroacétyle (0,854 ml) dans CHCl3 (60 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether puis essorage.

Solide beige (3 g, 80 %). F=168°.

IR (KBr) ; 3302 (NH),3055,2984,2938 (CH),1738 (CO),1637 (CO).

25 RMN 1H (CDCl3) : 7.75 (1H, NH), 7.48 (1H, H5), 7.20 (1H, H8), 7.18-7.06 (6H, C6H4CH3, H6, H7), 6.08 (1H, H6), 4.05 (2H, OCH2CH3), 3.80 (1H, H3), 3.62, 3.29 (2H, CH2-4), 2.27 (3H, C6H4CH3), 1.12 (3H, OCH2CH3).

SM (m/z) : 410 (M⁺), 375.

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-2-(but-2-yl)-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22 mmol) et de 2-aminobutane (1,24 ml, 12,2 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide beige (489 mg, 81 %). F= 260°

10

IR (KBr) : 3283 (NH), 3053, 2966, 2931, 2875 (CH), 1656 (CO).

RMN 1H (CDCl3) : 8.40 (1H, NH), 7.50 (1H, H11), 7.27 (1H, H8), 7.21-7.03 (6H, C6H4CH3, H9, H10), 6.95 (1H, H6), 4.55 (1H, H12a), 4.30, 3.88 (2H, CH2-3), 3.81 (1H, NCH(CH3)CH2CH3), 3.48, 2.88 (2H, CH2-12), 2.27 (3H, CH3C6H4), 1.47 (2H, NCH(CH3)CH2CH3), 1.12 (3H, NCH(CH3)CH2CH3), 0.82 (3H, NCH(CH3)CH2CH3).

15

SM (m/z) : 401 (M⁺), 400, 310.

EXEMPLE 26: 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(2-METHOXYETHYL)-6-(R)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

20

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22 mol) et de 2-méthoxyéthylamine (0,212 ml, 2,44 mmol) dans le méthanol (17ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

25

Solide beige (370 m, 75 %). F=238°.

IR(KBr) : 3355 (NH), 2922 (CH), 1654 (CO), 1624 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.93 (1H, NH), 7.55 (1H, H11), 7.31(1H, H8), 7.27-7.15 (5H, C₆H₄CH₃, H9), 7.13 (1H, H10), 7.08 (1H, H6), 4.37 (1H, H12a), 4.24, 4.15 (2H, CH₂-3), 3.65 (4H, NCH₂CH₂OCH₃), 3.48, 2.98 (2H, CH₂-12), 3.47 (3H, CH₃O), 2.33 (2H, CH₃C₆H₄).

5 SM (m/z):403 (M⁺), 402.

EXEMPLE 27: 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(3-N,N-DIMETHYL-AMINO PROPYL)-6-(R)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]-INDOLE-1,4-DIONE.

10

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-tolyl)-2-chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22 mmol) et de 3-N,N-diméthylaminopropylamine (0,31 ml, 2,44 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie

15 par mise en suspension dans la diisopropylamine et essorage.

Solide blanc (472 mg, 70 %). F=220°.

IR(KBr) :3321 (NH),3053,2941,2856 (CH),1664(CO).

20 RMN 1H (CDCl₃) :7.93 (1H, NH), 7.52 (1H, H11), 7.28 (1H, H8), 7.24-7.08 (6H, C₆H₄CH₃, H9, H10), 6.97 (1H, H6), 4.32 (1H, H12a), 4.14-4.00 (2H, H3), 3.53 (NCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3.27, 2.92 (2H, CH₂-12), 2.30 (3H, CH₃C₆H₄), 2.23 (2H, NCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 1.73 (2H, NCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂).

SM (m/z) : 430 (M⁺), 429.

25 EXEMPLE 28 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-CYCLOHEXYL-6-(S)-(4-TOLYL)-PYRAZINO-[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une

solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22 mol) et de cyclohexylamine (0,28 ml, 2.44 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie par mise en suspension dans l'éther de pétrole et essorage.

5 Solide beige (410 mg, 77 %). F=180°.

IR (KBr) : 3287 (NH),3055,2968,2929(CH),1659 (CO).

RMN 1H (CDCl3): 7.89 (1H, NH), 7.53 (1H, H11), 7.22-6.96 (7H, C6H4CH3, H8, H9, H10), 6.15 (1H, H6), 4.18 (1H, H12a), 3.91, 3.79 (2H, CH2-3), 3.58, 3.17 (2H, CH2-
10 12), 2.21 (3H, C6H4CH3), 1.74-1.58, 1.32-1.20 (11H, C6H11).

SM (m/z): 427 (M⁺), 426.

EXEMPLE 29 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(S)-(4-TOLYL) PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

15

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,22 mmol) et de benzylamine (0,27 ml, 2,44 mmol) dans le méthanol (17ml). On purifie par mise en suspension dans le
20 diisopropylether et essorage.

Solide beige (430 mg, 82 %). F=215° .

IR (Kr) : 3221 (NH),3055,2969,2850 (CH),1691,1643 (CO).

RMN 1H (CDCl3) : 7.75 (1H, NH), 7.53 (1H, H11), 7.28 (1H, H8), 7.21-7.02 (11H, C6H5, C6H4CH3, H9, H10), 6.13 (1H, H6), 4.27 (1H, H12a), 4.83, 4.31 (2H, CH2-3),
25 3.84 (2H, CH2C6H5), 3.76, 3.22 (2H, CH2-12), 2.18 (3H, CH3C6H4).

SM (m/z) : 435 (M⁺), 434.

EXEMPLE 30 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R)-(4-
30 TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (1g, 2,44 mmol) et de benzylamine (0,54 ml, 4,88 mmol) dans le méthanol (37 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide blanc (634 mg, 60 %). F=170°.

IR (KBr) : 3280 (NH), 3028, 2920 (CH), 1653 (CO).

10 RMN 1H (CDCl₃) : 8.05 (1H, NH), 7.56 (1H, H11), 7.38-7.08 (12H, C₆H₅, C₆H₄CH₃, H₈, H₉, H₁₀), 6.99 (1H, H₆), 4.83, 4.31 (2H, CH₂C₆H₅), 4.41 (1H, H_{12a}), 3.84 (2H, CH₂-3), 3.61, 2.97 (2H, CH₂-12), 2.18 (3H, CH₃C₆H₄).
SM (m/z) : 435(M⁺), 434.

15 EXEMPLE 31 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)OCTAHYDRO-2-(INDOL-3-YL-2-ETHYL)-6-(S)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22 mmol) et de tryptamine (390 mg, 2,44 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Poudre beige (593 mg, 92 %). F=184°.

IR (KBr) : 3271 (NH), 2922 (CH), 1659 (CO).

25

RMN 1H (DMSO) : 11.06, 10.82 (2H, NH), 7.64 (1H, H11), 7.53 (1H, H4-indole), 7.35 (1H, H₈), 7.27 (1H, H7-indole), 7.18-7.07 (4H, C₆H₄CH₃), 7.15 (1H, H5-indole), 7.06 (1H, H₉), 7.04 (1H, H6-indole), 6.99 (1H, H₁₀), 6.95 (1H, H2-indole), 6.18 (1H, H₆), 4.42 (1H, H_{12a}), 4.17, 3.92 (2H, CH₂-3), 3.76, 3.60 (2H, indol-3-CH₂CH₂N), 3.54, 30 2.95 (2H, CH₂-12), 3.13 (2H, indol-3-CH₂CH₂N), 2.22 (3H, CH₃C₆H₄).

SM(m/z) : 488(M⁺), 487.

EXEMPLE 32 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(5-METHOXYINDOL-3-YL-2-ETHYL)-6-(R)-(4-TOLYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-tolyl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate d'éthyle (500 mg, 1,22mmol) et de 5-méthoxytryptamine (10 464 mg, 2,44 mmol) dans le méthanol (17 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide beige (630 mg, 76 %). F=160°.

IR (KBr) :3287 (NH), 3050, 2931, 2840 (CH), 1652 (CO).

RMN 1H (CDCl₃): 8.05 (2H, NH),7.53 (1H, H11), 7.28 (1H, H8), 7.19-7.04 (8H, 15 C6H4, H9, H10, H2-indole, H7-indole), 6.98 (1H-indole-4), 6.83 (1H, indole-6), 6.95 (1H, H6), 4.32 (1H, H12a), 3.91, 3.80 (2H, CH₂-3), 3.85 (3H, CH₃O), 3.76, 3.53 (2H, indol-3-CH₂CH₂N), 3.01 (2H, indol-3-CH₂CH₂N), 3.50, 2.86 (2H, CH₂-12), 2.28 (3H, CH₃C₆H₄).

SM (m/z): 518 (M⁺), 517.

20

EXEMPLE 33 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-METHOXYETHYL-6-(R)-TOLYL-7-METHYL-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

Une solution de 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro -2- méthoxyéthyl -6- (R)-toly-25 pyrazino [1',2'-1,6] pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (180 mg, 0,44 mmol) dans CH₂Cl₂ (15 ml) est additionnée avec agitation d'une solution aqueuse de soude à 50 % (5,4 ml) et de bromure de benzyl-tri-n-butylammonium (47.6 mg, 0,134 mmol). On continue l'agitation 15 min. à 20°, on refroidit à 0° et on ajoute l'iodométhane (253 mg, 1,78 mmol). On agite 4 H à 0°, on ajoute 30 ml d'eau et on décante. On lave la phase

organique trois fois à l'eau, on sèche et on évapore à sec. On purifie par mise en suspension dans l'éther de pétrole et essorage.

Solide blanc (95 mg, 52 %). F=88°.

- 5 IR (KBr): 3048,3027,2957,2927,2873 (CH),1660 (CO).
 RMN 1H (CDCl3) :7.66 (1H, H11), 7.31 (8H, C6H4CH3, H6, H8, H9, H10), 4.98 (1H, H12a), 4.37 (2H, CH2-3), 3.74 (2H, NCH2CH2OCH3), 3.48 (2H, NCH2CH2OCH3) 3.55 (3H, CH2CH2OCH3), 3.50 (3H, NCH3-7), 3.50, 3.13 (2H, CH2-12), 2.51 (3H, CH3C6H4).
 10 SM (m/z): 417 (M⁺).

EXEMPLE 34 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(S)-(4-METHOXY PHENYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

- 15 A) 1,2,3-4-tétrahydro-1-(S)-(4-méthoxyphényl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle .

On opère comme dans le cas de l'exemple 19A par chauffage 24 H au reflux d'une solution de (R,S)-tryptophanate de méthyle (6 g, 27,5 mmol), de 4-anisaldéhyde (3.61 ml, 29,7 mmol) et d'acide trifluoroacétique (4,09 ml, 55 mmol) dans le toluène anhydre (150 ml). Après évaporation du solvant sous vide, on dissout le résidu dans CH2Cl2 (200 ml), on lave 2 fois avec une solution aqueuse saturée de NaHCO3 et on élimine le solvant après séchage sur sulfate de magnésium. On effectue la purification et la séparation des 1S- et 1R-4-anisyl-tétrahydropyrido-indole-carboxylates de méthyle 25 stéréoisomères par chromatographie sur colonne de silice, en éluant avec un mélange de CH2Cl2 et de méthanol (95/5).

Solide blanc (3,2 g, 34 %). F= 90°.

IR (KBr):3382 (NH), 3054, 2950,2836 (CH),1740 (CO),1610(C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.45 (1H, H5), 7.23 (1H, H8), 7.09, 6.82 (4H, C₆H₄OCH₃), 7.06 (1H, H7), 7.02 (1H, H6), 5.12 (1H, H1), 3.91 (1H, H3), 3.74 (6H, 2OCH₃), 3.15, 2.94 (2H, CH₂-4).

- 5 B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(S)-(4-méthoxyphényl)-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2H à 20° d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-(4-méthoxyphényl)-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-
10 carboxylate de méthyle (2,15 g, 6,4 mmol), de triéthylamine (1,1 ml, 7,7 mmol) et de chlorure de chloroacétyle (0,6 ml, 7,7 mmol) dans CHCl₃ (50 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec CH₂Cl₂ puis avec un mélange de CH₂Cl₂ et de méthanol.

Solide blanc (1,05 g, 40 %). F=224°

15

IR (KBr) : 3241 (NH), 2993, 2946, 2835 (CH), 1733 (CO), 1661 (CO), 1627 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.78 (1H, NH), 7.58 (1H, H5), 7.26 (1H, H8), 7.20-7.12 (4H, C₆H₄OCH₃), 6.86 (1H, H7), 6.75 (1H, H6), 4.90 (1H, H1), 4.33, 4.19 (2H, COCH₂Cl), 3.73 (3H, C₆H₄OCH₃), 3.69 (1H, H3), 3.59 (3H, CO₂CH₃), 3.16 (2H, CH₂-4).

- 20 SM (m/z) : 412 (M⁺), 377, 335.

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(S)-(4-méthoxyphényl)pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

25 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (S)-(4-méthoxyphényl) -2- chloroacétamido-pyrido [3,4-b] indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle (700 g, 1,7 mmol) et de benzylamine (363 mg, 3.4 mmol) dans le méthanol (37 ml). On purifie par remise en suspension dans le diéther et essorage.

- 30 Solide blanc (540 mg, 70 %). F= 170°.

IR (KBr) :3218(NH),3030,2966,2854,2835(CH),1686,1641 (CO).

RMN 1H (DMSO) : 11.10 (1H, NH), 7.55 (1H, H11), 7.34 (1H, H8), 7.29 (5H, C6H5),
7.19, 6.79 (4H, C6H4OCH3), 7.03 (2H, H9, H10), 6.18 (1H, H6), 4.68, 4.56 (2H,
5 CH2-3), 4.53 (1H, H12a), 4.14, 3.83 (2H, CH2C6H5), 3.66 (3H, CH3O), 3.51, 3.02
(2H, CH2-12).

SM (m/z) : 451 (M⁺), 360, 344.

EXEMPLE 35 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(n-PROPYL)-6-(R)-(4-
10 METHOXYPHENYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-méthoxyphényl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-
carboxylate de méthyle.

15 On opère comme dans le cas de l'exemple 35 A et on sépare du tétrahydro-6-(S)-(4-
méthoxyphényl)-pyridoindole-carboxylate de méthyle stéréoisomère par
chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de CH₂Cl₂ et de
méthanol (95/5).

Solide blanc (4,9 g, 53 %). F=220°.

20

IR (KBr) :3283 (NH),3003,2968,2930(CH),1732 (CO),1610 (C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.59 (1H, NH), 7.42 (1H,H5), 7.21 (1H,H8), 7.15,6.86 (4H,
C6H4OCH3), 7.01 (1H,H7), 6.86 (1H,H6), 5.22 (1H,H1), 3.74 (1H, H3), 3.72 (3H,
CH3OC6H4), 3.61 (3H, CO2CH3), 3.03, 2.87 (2H, CH2-4).

25

B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-méthoxyphényl)-2-chloroacétamido-pyrido[3,4-
b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 H ,à 20° d'une solution de
30 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(4-anisyl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate de méthyle

(880 mg , 2,6 mmol), de chlorure de chloroacétyle (355 mg, 3,14 mmol) et de triéthylamine (318 mg, 3,14 mmol) dans le CH₂Cl₂ anhydre (20 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide jaune (800 mg, 74 %). F=200°.

5

IR (KBr) : 3334 (NH), 3000, 2951, 2837 (CH), 1739 (CO), 1659 (CO), 1609 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.74 (1H, NH), 7.45 (1H, H5), 7.08-7.02 (7H, C₆H₄OCH₃, H6, H7, H8), 6.78 (1H, H1), 5.23 (1H, H3), 4.06 (2H, CH₂Cl), 3.73 (3H, CH₃OC₆H₄), 3.55 (3H, CO₂CH₃), 3.19, 3.02 (2H, CH₂-4).

10

C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-6-(R)-(4-méthoxyphényl)-pyrazino-[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione .

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux d'une solution de

15

1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-méthoxyphényl) -2- chloroacétyle-pyrido [3,4-b] indole -3-(R,S)-carboxylate de méthyle (950 mg, 2,3 mmol) et de n-propylamine (1,9 ml, 23 mmol) dans le méthanol (20 ml). On purifie par mise en suspension dans le diéthyléther et essorage.

20 Solide blanc (353 mg, 38 %). F=170°.

IR (KBr) : 3301 (NH), 2957 ; 2929, 2874 (CH), 1672, 1651 (CO), 1624 (C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.85 (1H, NH), 7.47 (1H, H11), 7.23 (1H, H8), 7.13, 6.75 (4H, C₆H₄OCH₃), 7.11 (1H, H9), 7.09 (1H, H10), 6.94 (1H, H6), 4.27 (1H, H12a), 4.05, 3.87 (2H, H12a), 3.74 (3H, CH₃O), 3.15, 2.88 (2H, CH₂-12), 3.46 (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.54 (2H, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (3H, CH₂CH₂CH₃).

25

SM (m/z): 403 (M⁺), 402, 296.

EXEMPLE 36 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R)-(4-METHOXY PHENYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

30

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux sous azote d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(4-méthoxyphényl) -2- chloroacétamido-pyrido [3,4b] indole -3-(R,S)-carboxylate de méthyle (800 g, 1,94 mmol) et de benzylamine (415 mg, 3,88 mmol) dans le méthanol. On purifie par mise en suspension dans un mélange d'hexane et de diisopropyléther et essorage.

Solide jaune (580 mg, 66 %). F=168°.

IR (KBr) : 3287 (NH),3029,2929,2838 (CH),1660 (CO),1608 (C=C).

10 RMN 1H (CDCl3) : 7.75 (1H, NH), 7.49 (1H, H11), 7.26 (1H,H8), 7.15 (5H, C6H5), 7.17 (1H, H9), 7.13 (1H, H10), 7.11, 6.76 (4H, C6H4OCH3), 6.93 (1H, H6), 4.35 (1H, H12a), 4.76, 4.29 (2H, CH2-3), 3.89 (2H, CH2C6H5), 3.81 (3H, OCH3), 3.41, 2.91 (2H, CH2-12).

SM (m/z): 451 (M⁺), 450, 344.

15

EXEMPLE 37: 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-(n-PROPYL) -6-(R)-(3-CHLOROPHENYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE.

20 A) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(3-chlorophényl)-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S)-carboxylate d'éthyle

On opère comme dans le cas de l'exemple 19A par chauffage 24 H au reflux d'une solution de (R,S)-tryptophanate d'éthyle (20 g, 86.1 mmol), de 3-chlorobenzaldéhyde (13,07 g, 93 mmol) et d'acide trifluoroacétique (12.8 ml, 172.2 mmol) dans le toluène anhydre (450 ml).

On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec CH2Cl2 et ensuite avec un mélange de CH2Cl2 et d'acétone (98/2) puis (95/5).

Solide jaune (7,6 g, 25 %). F=.168°

30 IR (KBr) :3320 (NH),3036,2928,2841(CH),1740 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.58 (1H, NH), 7.48 (1H, H₅), 7.20 (1H, H₈), 7.19-7.05 (5H, C₆H₄Cl, H₇), 7.03 (1H, H₆), 5.26 (1H, H₁), 4.09(2H, CO₂CH₂CH₃), 3.83 (1H, H₃), 3.18, 3.02 (2H, CH₂-4), 1.18 (3H, CO₂CH₂CH₃).

- 5 B) 1,2,3,4-tétrahydro-1-(R)-(3-chlorophényl)-2-chloroacétyl-pyrido[3,4-b]indole-3-(R,S) carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1A par agitation 2 H à 20° d'une solution de 1,2,3,4- tétrahydro -1- (R)-(3-chlorophényl)-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate
10 d' éthyle (3g, 8.46 mmol), de chlorure de chloroacétyle (0.8 ml, 10 mmol) et de triéthylamine (1,42 ml, 10 mmol) dans CH₂Cl₂ (75 ml).

Solide jaune (3g, 84 %). F=104° (dec.).

IR (KBr) :3334 (NH),3058,2978,2926 (CH),1732,1659 (CO).

- 15 RMN 1H (CDCl₃) : 7.86 (1H, NH), 7.45 (1H, H₅), 7.13-7.04 (7H, C₆H₄Cl, H₆, H₇, H₈), 5.99 (1H,H₁), 5.22 (1H, H₃), 4.00 (4H, COCH₂Cl, CO₂CH₂CH₃, COCH₂Cl), 3.66, 3.21 (2H, CH₂-4), 1.06 (3H, CO₂CH₂CH₃).

- 20 C) 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-6-(R)-(3-chlorophényl)pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.

On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 H au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(3-chlorophényl) -2- chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1.19 mmol) et de n-propylamine (0,99
25 ml, 11,9 mmol) dans le méthanol (15 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

Solide jaune (300 mg, 61.7 %). F=146° (dec.).

IR (KBr) :3274 (NH),3056,2960,2928(CH), 1651 (CO),1594(C=C).

RMN 1H (CDCl₃) : 7.97 (1H, NH), 7.47 (1H, H11), 7.25 (1H, H8), 7.18, 7.12 (5H, H9, C₆H₄Cl), 7.08 (1H, H10), 6.94 (1H, H6), 4.22 (1H, H12a), 4.06, 3.89 (2H, CH₂-3), 3.12, 2.87 (2H, CH₂-12), 3.49 (2H, CH₂CH₂CH₃), 1.55 (2H, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (3H, CH₂CH₂CH₃).

5 SM (m/z): 407 (M⁺), 406.

EXEMPLE 38 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R)-(3-CHLOROPHENYL)-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE-1,4-DIONE

10 On opère comme dans le cas de l'exemple 1B par chauffage 16 h au reflux d'une solution de 1,2,3,4-tétrahydro -1- (R)-(3-chlorophényl)-chloroacétyl-pyrido [3,4-b] indole -3- (R,S)-carboxylate de méthyle (500 mg, 1,19 mmol) et de benzylamine (0,26 ml, 2,38 mmol) dans le méthanol (15 ml). On purifie par mise en suspension dans le diisopropylether et essorage.

15 Solide orange (400 mg, 75 %). F=120° (dec.).

IR (KBr) : 3282 (NH), 3058, 3028, 2924 (CH), 1657 (CO).

RMN 1H (CDCl₃) : 8.02 (1H, NH), 7.48 (1H, H11), 7.29-7.12 (11H, H8, H9, C₆H₅, C₆H₄Cl), 6.91 (1H, H6), 4.81 (1H, H12a), 3.86 (2H, CH₂-3), 3.53, 2.90 (2H, CH₂-4).

20 SM (m/z) : 443 (M⁺), 442.

EXEMPLE 39 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-n-BUTYL-6-(R,S)-METHYL -PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE.

25 A une solution d'aluminohydrure de lithium (695 mg, 18,4 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (17 ml) refroidie à 0°, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 1,2,3,4,6,7,12,12a - (R,S)-octahydro -2 -n-butyl -6- (R,S)-méthyl-pyrazino [1',2':1,6] pyrido [3,4-b] indole-1,4-dione (750 mg, 2,3 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (17 ml) puis on agite 30 min. à 30°. On refroidit vers 5° et on

30 hydrolyse par addition d'eau (3 ml) et de solution aqueuse de soude 2N (0,7 ml). On

agite 30 min. à 20°, on essore et on évapore a sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10).

Solide blanc (440 mg, 64 %). F=100°.

5

IR (KBr) : 3272(NH), 3058, 2960, 2934, 2889 (CH), 1627 (C=C).

RMN 1H (CDCl3) : 7.69 (1H, NH), 7.37 (1H, H11), 7.25 (1H, H8), 7.08 (1H, H9), 7.01 (1H, H10), 3.44 (1H, H6), 3.26 (1H, H12a), 2.95 (2H, CH2-1), 2.63 (2H, CH2-4), 2.50, 2.24 (2H, CH2-3), 2.21, 2.02 (2H, CH2-12), 1.45 (2H, NCH2CH2CH2CH3), 1.43 (2H, NCH2CH2CH2CH3), 1.29 (2H, NCH2CH2CH2CH3), 0.86 (3H, NCH2CH2CH2CH3), 1.45 (3H, CH3-6).

10

SM(m/z) : 297 (M⁺), 282.

EXEMPLE 40 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-BENZYL-6-(R,S)-METHYL-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE.

15

On opère comme dans le cas de l'exemple 39 par agitation 1H à 20° d'une solution de 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-méthyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b] indole -1,4-dione (750 mg, 2.09 mmol) et d'aluminohydru de lithium (629 mg, 16,7 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (30 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (90/10).

20

Solide jaune (428 mg, 62 %). F=160°.

25 IR (KBr) : 3411(NH), 2930, 2815 (CH), 1651 (C=C).

RMN 1H (DMSO) : 10.72 (1H, NH), 7.35 (1H, H11), 7.32 (5H, C6H5), 7.24 (1H, H8), 6.98 (1H, H9), 6.90 (1H, H10), 3.47 (2H, CH2C6H5), 3.39 (1H, H6), 3.29 (1H, H12a), 3.23 (2H, CH2-1), 2.89, 2.78 (2H, CH2-4), 2.55, 2.33 (2H, CH2-3), 2.16 (2H, CH2-12), 1.42 (3H, CH3-6).

30

SM (m/z) : 331 (M⁺), 316, 240.

EXEMPLE 41 : 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-OCTAHYDRO-2-n-PROPYL-6-(R,S)-ETHYL-10-METHOXY-PYRAZINO[1',2':1,6]PYRIDO[3,4-b]INDOLE.

- 5 On opère comme dans le cas de l'exemple 39 par agitation 30 min. à 20° d'une solution de 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-2n-propyl-6-(R,S)-éthyl-10 méthoxy-pyrazino[1',2' :1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (900 mg, 2,53 mmol) et d'aluminohydru de lithium (382 mg, 10,1 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (37 ml). On purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant d'abord avec un
10 mélange de CH₂Cl₂ et de méthanol (95/5) et ensuite progressivement avec des gradients du même mélange allant jusqu'à (70/30).
Solide orange (155 mg, 18.6 %). F = 98°

IR (KBr) : 3312(NH), 2961, 2631, 2873 (CH), 1630 (C=C).

- 15 RMN 1H (CDCl₃) : 7.76 (1H, NH), 7.23 (1H, 8H), 6.95 (1H, H11), 6.81 (1H, H9), 5.32 (1H, H6), 3.89 (3H, CH₃O), 3.54 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 3.24 (1H, H12a), 3.09, 3.00 (2H, CH₂-4), 2.68 (2H, CH₂-3), 2.39, (2H, CH₂-1), 2.12 (2H, CH₂-12), 1.62 (2H, NCH₂CH₂CH₃), 0.83(3H, NCH₂CH₂CH₃).
SM (m/z) : 327 (M⁺), 326.

20

TESTS D'ACTIVITE HYPNOTIQUE CHEZ LE POUSSIN

- L'effet sur l'état de vigilance de la Valentonine, du 6-méthoxy-harmalan et de certains composés Valentonergiques selon la présente invention a été testé chez des poussins de
25 souche chair label JA657, âgés de 10 à 14 jours. Les animaux sont soumis à des programmes d'éclairnement alterné comportant 12h d'obscurité (20h à 8h) et 12h d'éclairnement (8h à 20h). La température ambiante est de 25°C pendant la première semaine d'élevage des poussins et de 22°C à partir de la deuxième semaine. Pendant la
30 journée, l'éclairnement est assuré par une lampe halogène (300 W), placée à 30 cm au-dessus du plancher du vivarium.

Pendant les tests, les poids vifs des poussins ont varié entre 85 et 120 g. Les tests sont réalisés entre 14 et 15h. Les poussins sont allotés par groupes de 3, dans des vivariums identiques de 30 cm x 50 cm x 30 cm. Les produits testés sont administrés par voie intramusculaire (IM) dans le muscle pectoral majeur, en solution éthanol/PEG 400/eau (25/50/25, V/V/V), pour tous les composés testés et les composés de référence (Ethyl.carbo 7 et CF 019 MS), à raison de 0,2 ml de solution pour 100 g de poids vif. Les doses administrées pour les produits testés (Valentoneergiques et substances de référence) varient de 0, 5 μ Moles à 5 μ Moles pour 100 g de poids vif. Le placebo correspond à 0,2 ml de la solution pour 100 g de poids vif. Comme l'éthanol est utilisé dans le solvant, son effet a été comparé préalablement à celui du soluté physiologique (soluté NaCl à 0,9 p.100) ou de l'eau distillée.

Les solutions des produits testés et des composés de référence (Ethyl.carbo 7 et CF 019 MS) ont été préparées extemporanément par dilution successive d'une solution mère, obtenue à partir de 5 à 50 μ M de produit exactement pesées, additionnés successivement de 0,5 ml d'éthanol pur puis de 1 ml de PEG 400, agitées aux ultrasons puis complétées à 2 ml avec 0,5 ml d'eau distillée pour préparation injectable. Dans les tableaux II à V ci après sont présentés les résultats obtenus après administration IM de doses comprises entre 0, 5 et 5 μ Moles de produits testés, en solution dans 0,2 ml du mélange éthanol/PEG 400/eau, pour 100 g de poids vif. Pour chaque poussin, le volume injecté est ajusté, en fonction du poids vif réel, à 0,2 ml pour 100 g de poids vif, ce qui correspond à des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg de poids vif.

Les paramètres observés sont l'activité locomotrice et l'état de veille des poussins pendant 2h, soit l'équivalent des 6 cycles théoriques veille-sommeil du poussin de cet âge. Ils sont enregistrés par caméra vidéo pendant 90 minutes, les 30 premières minutes étant le temps d'adaptation au dispositif. Cinq stades de vigilance ont été définis :

- stade 1 : veille active ;
- stade 2 : animal couché, maintien de la tête avec tonicité, œil ouvert ;
- stade 3 : sommeil léger, animal assoupi ; œil fermé avec ouverture intermittente, posture immobile non modifiée par la stimulation ;

- stade 4 : sommeil profond couché : relâchement du cou, posture caractéristique tête sous l'aile ou en arrière ;

- stade 5 : sommeil debout : œil fermé, immobile, tête tombante (catatonique).

Ces cinq stades correspondent approximativement aux stades de vigilance et de sommeil définis à l'examen des tracés électro-encéphalographiques dans cette espèce.

La correspondance est la suivante :

- Sommeil profond couché : stade 4 = « slow wave sleep » (SWS)
- Sommeil debout = « sleep-like state I » (SLSI).

Le stade 3, assoupi, pourrait correspondre à des phases de sommeil paradoxal, avec agitation de la tête, par exemple. L'observation des poussins est réalisée par un observateur entraîné avec un contrôle vidéo continu pendant au moins une heure après le réveil des animaux. Deux stimuli ont été utilisés pour confirmer les observations du comportement des poussins à intervalles réguliers :

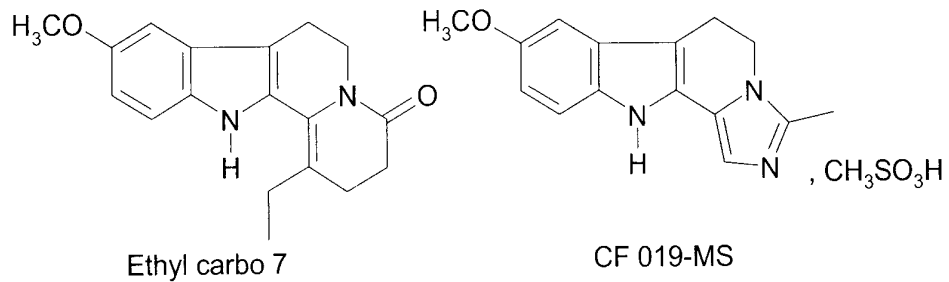
- le bruit causé par le choc d'un objet en plastique sur la vitre du vivarium, comparable à celui du bec d'un poussin sur la vitre, correspond à un stimulus modéré. Il est pratiqué à chaque période d'observation (soit toutes les 5 minutes) ;

- et la présentation d'une mangeoire métallique remplie avec l'aliment habituel, laissée 2 minutes dans le vivarium. Il s'agit d'un stimulus puissant faisant appel à la vision, l'ouïe et l'odorat. Elle est pratiquée toutes les 15 minutes, c'est à dire 6 fois, au moins, à chaque essai.

Le réveil est défini par l'apparition du comportement élaboré conscient de recherche et consommation de nourriture ou de boisson. Le Temps de Sommeil (TS) est défini par la somme des durées des phases de sommeil léger (stade 3), sommeil profond (stade 4) et sommeil debout (stade 5). Le Temps de Sédation, postérieur au réveil, correspond au stade 2. Le Temps d'Assoupissement (TA) est égal (à 1 minute près) au temps nécessaire au passage de l'état de veille active (stade 1) à un état non vigile (stades 3, 4 et 5). Le Temps de Sommeil (TS) est égal à la durée de la période de sommeil allant de l'endormissement au réveil. Il est exprimé en minutes et en différence (minutes) par

rapport au placebo (Δ TS vs placebo). Le temps total de sédation sur la période est exprimé en % de la période (Sed).

Les produits de référence sont les composés valentoneergiques suivants : Ethyl carbo 7 (produit insoluble dans l'eau) et le CF 019 MS (mésylate soluble dans l'eau).



5

Les composés testés sont sous forme de base. Pour chaque produit testé, plusieurs séries de mesures ont été réalisées sur des lots de 3 animaux, chaque valeur indiquée est la moyenne dans chaque lot de 3 poussins. Lorsque le nombre de lots est supérieur ou égal à 2, les chiffres indiqués sont les valeurs moyennes limites observées.

TABLEAU II

Composé	Dose (mg/kg)	TA (minutes)	TS (minutes)
Placebo	-	NA	0
Mélatonine	1,16	NA	0
	2,32	NA	0
	4,64	NA	0
Pentobarbital	1,24	NA	0
	2,48	13	36
Diazépam	2,85	2-7	24-70
Zolpidem	3,07	2	33
Valentonine	2,56	2-9	36-65
	5,12	4-11	40-70
Ethyl carbo 7	1,48	9	18
	2,96	9-11	28-101
6-méthoxy harmalan	3	NA	0

Légende :

5 NA : Non Applicable. Les animaux restent vigiles pendant toute la période d'observation

TA : Temps d'Assoupissement est égal au temps nécessaire pour passer de l'état de veille active à un état non vigile.

TS : Temps de Sommeil est égal à la durée de la période de sommeil de l'endormissement au réveil.

10 Résultats :

Chez le poussin de cet âge hors essai, la durée d'un cycle veille sommeil est de 20 à 30 minutes pendant la journée. Il apparaît donc, dès la dose d'1 mg/kg que les 5 composés testés induisent une diminution très forte de l'activité locomotrice attestée par une durée

du premier sommeil comprise entre 12,5 et 52,5 minutes, ainsi qu'en atteste l'examen du tableau III. Les animaux ne dorment pas après administration du placebo.

Aux doses plus élevées, les composés testés induisent des durées du premier sommeil comprises entre 43,5 et 68,5 minutes, pour la dose égale à 3 mg/kg, et entre 50 et 78 minutes, pour la dose égale à 10 mg/kg, ainsi qu'en attestent les examens des résultats des tableaux IV et V.

Il existe une relation positive dose-effet nette pour la plupart des composés testés.

Sur 90 minutes, l'écart du temps de sédation, exprimé en pourcentage de la période d'observation, avec celui observé après administration du placebo, est supérieur 60 % pour 5 composés sur 5 dès la dose de 3 mg/kg.

TABLEAU III (Dose : 1 mg/kg)

Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo (minutes)
Exemple 7	13,5	26,0	49,0	24,0
Exemple 15	13,5	19,0	43,0	17,0
Exemple 34	12,5	52,5	71,0	50,5
Exemple 35	12,5	12,5	32,0	10,5
Ethyl carbo7	4,5	28,5	63,0	26,5
CF 019-MS	10,0	50,0	78,0	48,0

TABLEAU IV (Dose : 3 mg/kg)

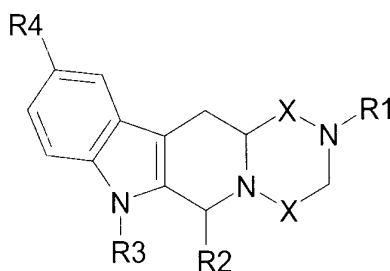
Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo (minutes)
Exemple 7	14,0	43,5	62,0	41,5
Exemple 15	12,5	65,0	75,0	63,0
Exemple 34	11,0	68,5	78,0	66,5
Exemple 35	15,0	48,5	65,0	46,5
Ethyl carbo7	4,0	47,5	91,0	45,5
CF 019-MS	12,0	45,0	77,0	43,0

TABLEAU V (Dose : 10 mg/kg)

Composés	TA (minutes)	TS (minutes)	Sed (% période)	Δ TS/placebo (minutes)
Exemple 7	15,0	75,0	83,0	73,0
Exemple 15	13,5	76,5	85,0	74,5
Exemple 34	12,5	50,0	82,0	48,0
Exemple 35	11,5	78,0	87,0	76,0
Ethyl carbo7	5,5	50,0	81,0	48,0
CF 019-MS	8,0	72,0	80,0	70,0

REVENDICATIONS

1. 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indoles de formule
5 générale I



I

dans laquelle :

- Les symboles X représentent simultanément le groupement = CO ou bien =CH₂,
- R1 représente un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe alcényle linéaire ou ramifié en
10 C₂-C₆, un groupement éther-oxyde de structure-(CH₂)_n OR5 dans lequel n = 1 à 4 et R5 est un radical alkyle en C₁-C₄, un groupement aminoalcoyle N,N-disubstitué de structure -(CH₂)_n N(R5)₂, n et R5 ayant les mêmes définitions que celles données précédemment à propos du groupe éther-oxyde, un groupe aralkyle contenant un fragment en C₁-C₄ et en particulier le groupement benzyle, un groupement cycloalkyle
15 en C₃-C₆ de C, ou bien un groupement indolyl-3-éthyle éventuellement méthoxylé et de préférence en position 5 du groupement indolyle,
- R2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C₁-C₆, un radical aryle en particulier un radical phényle éventuellement substitué par un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, ou encore par un atome d'halogène, en particulier de
20 chlore,
- R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₄,

- R4 représente un atome d'hydrogène, un groupement hydroxyle ou un radical alcoxy linéaire ou ramifié en C₁-C₄, ainsi que leur sels d'addition pharmaceutiquement acceptables ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges.

5

2. 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indoles de formule générale I selon la revendication 1, caractérisé en ce que

R1 représente un radical alkyle en C₁-C₄, un radical alcényle en C₂-C₄, le radical méthoxyéthyle, le radical benzyle, le radical diméthylaminopropyle, le radical indolyl-
10 3-méthyle ou le radical 5-méthoxyindolyl-3-éthyle,

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou éthyle, un radical phényle éventuellement substitué par un groupement méthyle, méthoxy ou un atome de chlore, en position méta ou para,

R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle,

15 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthoxy, ainsi que leur sels d'addition pharmaceutiquement acceptables ou leurs isomères, énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges.

3. Les 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indoles de
20 formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-méthyl-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-
b]indole-1,4-dione,

25 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-
b]indole-1,4-dione,

- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(2-méthoxyéthyle)-pyrazino [1',2':1,6]
pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,

30 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-
b]indole-1,4-dione,

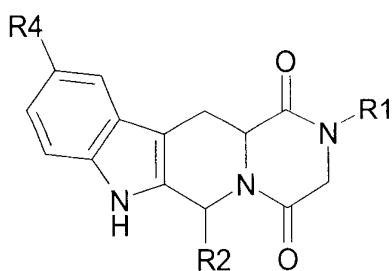
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-allyl-10-methoxy-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 5 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-2-(n-Butyl)-6(R)-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-2-allyl-6-(R,S)-methyl-10-methoxy-pyrazino
- 10 [1',2':1,6]pyrido [3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-methyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-2,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-methoxyethyl-6-(R,S)-methyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4b] indole-1,4-dione,
- 15 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-6-(R,S)-ethyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-ethyl-10-methoxy-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole -1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-ethyl-10-hydroxy-pyrazino
- 20 [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(S)-phenyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]-indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-isopropyl-6(R)-phenyl-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3, indole-1,4-dione,
- 25 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-isobutyl-6-(R)-phenyl-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,6a,7,11b,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-1-(R)-phenyl-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(S)-phenyl-10-methoxy-
- 30 pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,

- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(R)-(phenyl)-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(2-methoxy-ethyl)-6-(S)-phenyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 5 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(2-methoxy-ethyl)-6-(R)-phenyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(3-N,N-dimethylamino propyl)-6-(R)-phenyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(S)-(4-tolyl)-pyrazino
- 10 [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(but-2-yl)-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(2-methoxyethyl)-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 15 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(3-N,N-dimethyl-amino propyl)-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]-indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-cyclohexyl-6-(S)-(4-tolyl)-pyrazino-[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(S)-(4-tolyl)-pyrazino[1',2':1,6]
- 20 pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(indol-3-yl-2-ethyl)-6-(S)-(4-tolyl)-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 25 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(5-methoxyindol-3-yl-2-ethyl)-6-(R)-(4-tolyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b] indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-methoxyethyl-6-(R)-tolyl-7-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(S)-(4-methoxy phenyl)-pyrazino
- 30 [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,

- 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl)-6-(R)-(4-methoxyphenyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R)-(4-methoxyphenyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione.
 5 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-(n-propyl) -6-(r)-(3-chlorophenyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R)-(3-chlorophenyl)-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione,
 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-butyl-6-(R,S)-methyl-pyrazino
 10 [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole,
 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-benzyl-6-(R,S)-methyl-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole,
 - 1,2,3,4,6,7,12,12a-(R,S)-octahydro-2-n-propyl-6-(R,S)-ethyl-10-methoxy-pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole.

15

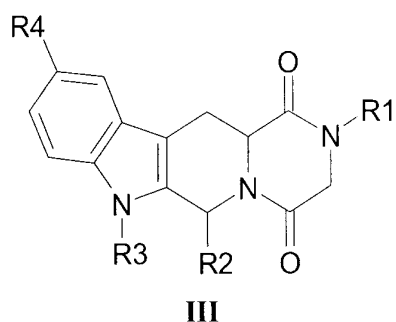
4. Procédé de préparation des composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il implique la réaction d'une pipérazine-dione de formule (IX)



IX

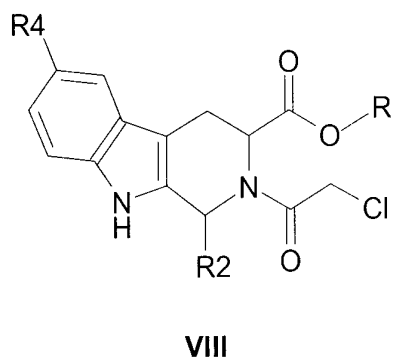
20

avec des halogénures d'alcoyle Hal-R3 pour conduire à un composé de formule III



les radicaux R1 à R4 ayant les significations données à la revendication 1,
 la pipérazine-dione de formule IX étant, le cas échéant, réduite par l'aluminohydrure de
 5 sodium pour conduire aux composés correspondants de formule I dans laquelle X
 représente le groupement =CH₂.

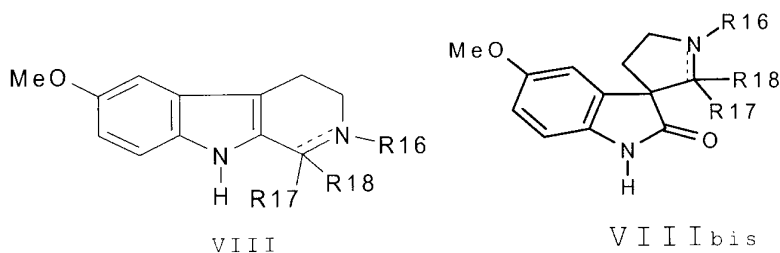
5. Procédé de préparation selon la revendication 4, caractérisé en ce que la pipérazine-
 dione de formule IX est obtenue par cyclisation par chauffage d'un 1,2,3,4,-tétrahydro-
 10 2-chloroacétamido-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylate de formule (VIII)



dans laquelle : R2 et R4 ont les significations données à la revendication 1 et R
 représente un radical méthyle ou éthyle
 15 en présence d'une amine primaire R1NH₂ dans laquelle R1 a les significations données
 à la revendication 1.

6. Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé en ce que le 1,2,3,4-tétrahydro-2-chloroacétamido-pyrido[3,4-b]-tétrahydro-carboxylate de formule III implique une réaction de cyclisation de PICTET-SPENGLER à partir d'un pyrido[3,4-b] indole-3-carboxylate de méthyle ou d'éthyle avec un aldéhyde de formule R2CHO dans laquelle R2 a les significations données à la revendication 1, la réaction de cyclisation étant suivie ou précédée par une réaction d'estérification appropriée, puis le composé résultant est soumis à une réaction de chloroacétylation.

7. Association d'un 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et d'un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) suivantes :



dans laquelle

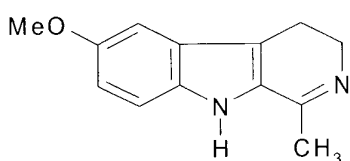
R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire, R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent.

8. Association selon la revendication 7 caractérisé en ce que le 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 est présent en une quantité supérieure en poids à celle de l'antagoniste.

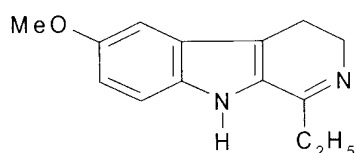
9. Association selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que le 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une

quelconque des revendications 1 ou 2 a une durée d'élimination dans le sang inférieure à celle de l'antagoniste du récepteur 5HT₂, avantageusement inférieure à 2 heures.

10. Association selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce que R18 représente un groupe méthyle ou éthyle, avantageusement l'antagoniste du récepteur 5HT₂ de formule générale (VIII) ou (VIIIbis) est choisi parmi le 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :

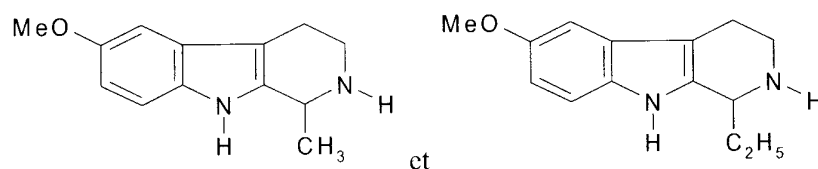


ou l'analogue éthylé du 6-méthoxy-harmalan de formule suivante :

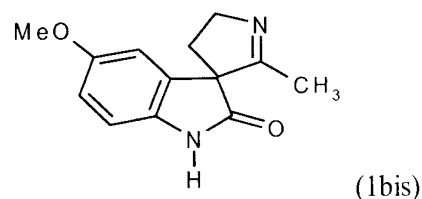


10

ou leurs analogues hydrogénés, de formules :



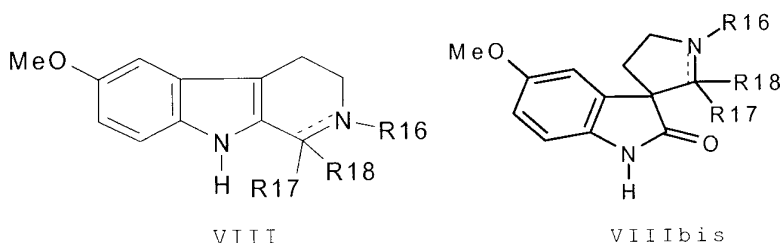
ou le composé de formule 1bis



15

11. Composition pharmaceutique comprenant un 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une association selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique comprenant l'association selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 et un antagoniste du récepteur 5HT₂ de formules générales (VIII) ou (VIIIbis) :



5

dans laquelle

R18 représente un groupe alkyle en C₁-C₁₂, phényle ou phényle(alkyle en C₁-C₆), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou une amine secondaire,

10 R16 et R17 sont absents et le trait en pointillé représente une liaison ou R16 et R17 représentent un atome d'hydrogène et le trait en pointillé est absent, en tant que produit de combinaison pour une utilisation séparée dans le temps destinée à réguler le cycle circadien veille-sommeil.

15 13. Composition selon l'une quelconque des revendications 11 ou 12, caractérisée en ce qu'elle est destinée à une administration par voie orale ou intraveineuse, avantageusement par voie orale.

20 14. 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou association selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 ou composition selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 pour son utilisation en tant que médicament.

25 15. Association selon l'une quelconque des revendications 7 à 10 ou composition contenant l'association selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 pour son utilisation en tant que médicament destiné à réguler le cycle circadien veille-sommeil

et/ou au traitement de l'insomnie, des troubles de l'humeur telles que la dépression ou l'anxiété, de la maladie de Parkinson, de la maladie d'Alzheimer et des maladies ou désordres liés à la dérégulation du cycle circadien veille-sommeil.

5 **16.** 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son utilisation en tant que médicament ayant une activité myorelaxante, hypnotique, sédatrice et/ou analgésique, et/ou destiné au traitement de maladies liées aux désordres de l'activité de la mélatonine et/ou au traitement de la dépression et des désordres psychiatriques, en particulier le stress,
10 l'anxiété, l'insomnie, la schizophrénie, les psychoses ou l'épilepsie, et/ou au traitement des troubles du sommeil liés au voyages (« jet lag ») ou des maladies neurodégénératives du système nerveux central comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer et/ou au traitement de cancers tel que le cancer de la peau, et/ou au traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des affections de la peau comme le
15 psoriasis, l'acné, les mycoses, du glaucome et/ou à l'augmentation des résistances immunitaires et/ou à la prévention des symptômes de la ménopause, des syndromes prémenstruels, des effets du vieillissement et de la mort subite du nourrisson.

17. Utilisation du 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en tant que contraceptif chez l'homme ou l'animal et/ou pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.
20

18. Composition cosmétique comprenant un 1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydro-pyrazino [1',2':1,6] pyrido[3,4-b] indole selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 et un excipient cosmétiquement acceptable.
25

1/2

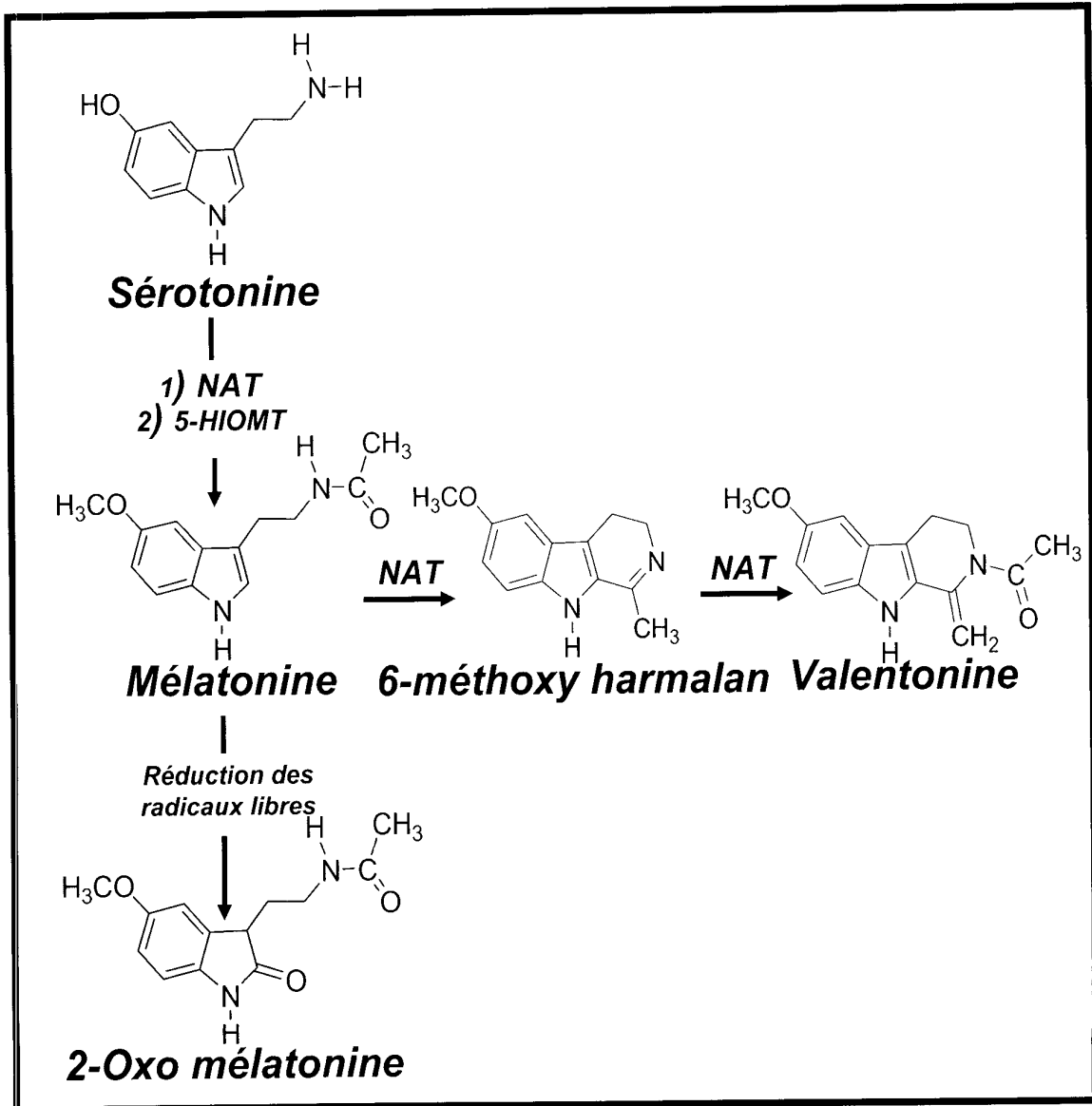


FIG. 1

2/2

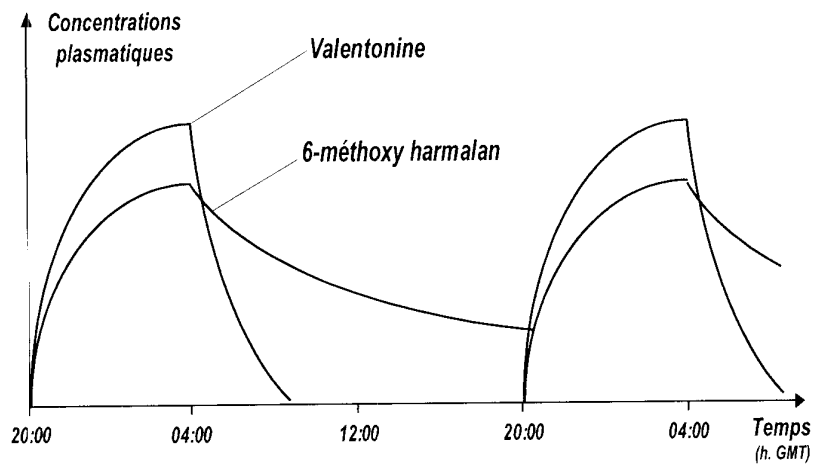


FIG. 2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 693317
FR 0755137

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	DAUGAN A ET AL: "THE DISCOVERY OF TADALAFIL: A NOVEL AND HIGHLY SELECTIVE PDE5 INHIBITOR. 2: 2,3,6,7,12,12A-HEXAHYDROPIRAZINOÄ1',2':1,6 ÜPYRIDOÄ3,4-B ÜINDOLE-1,4-DIONE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 46, no. 21, 2003, pages 4533-4542, XP008052656 ISSN: 0022-2623 * page 4536; tableaux 2,3,5 * -----	1,2,11,14	C07D487/14 C07D241/08 C07D211/74 C07D209/14 A61K31/4985 A61K31/437 A61K31/407 A61P35/00 A61P31/10 A61P27/06 A61P25/00 A61P17/00 A61P15/00
X	WO 03/000691 A (LILLY ICOS LLC [US]; ORME MARK W [US]; SAWYER JASON SCOTT [US]; DAUGAN) 3 janvier 2003 (2003-01-03) * revendications 1,2; exemple 2 * -----	1-3,11,14	
X	WO 00/15228 A (ICOS CORP [US]) 23 mars 2000 (2000-03-23) * revendication 1; composés 25--27,29-37,40-42,44-65,72-74 , 84-86,91,92,ETC * -----	1-3,11,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Y	WO 99/47521 A (CEMAF [FR]; BESINS ISCOVESCO LAB [FR]) 23 septembre 1999 (1999-09-23) * revendications 1-18 * -----	1-16	C07D
Y	WO 02/092598 A (MACEF [FR]; FORTILLAN JEAN-BERNARD [FR]; FORTILLAN MARIANNE [FR]; KA) 21 novembre 2002 (2002-11-21) * revendications 1-8 * -----	1-16	
-/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 janvier 2008		Kyriakakou, Georgia	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35) 3



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 693317
FR 0755137

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 95/19978 A (GLAXO LAB SA [FR]; DAUGAN ALAIN CLAUDE-MARIE [FR]) 27 juillet 1995 (1995-07-27) * revendications 1-4,7-9,14; composés 25-27, 29-35, 40-42, 44-46,61-65,84-86,101-102 ETC *	1-3,11, 14	
Y	WO 96/08490 A (CEMAF [FR]; BESINS ISCOVESCO LAB [FR]; FORTILLAN JEAN BERNARD [FR]; F) 21 mars 1996 (1996-03-21) * revendications 1-12 *	1-16	
X	GB 1 454 171 A (COUNCIL SCIENT IND RES) 27 octobre 1976 (1976-10-27) * revendications 1-23; exemples 1-34 *	1-16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		29 janvier 2008	Kyriakakou, Georgia
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 12.99 (P04C35) 3

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0755137 FA 693317**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 29-01-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03000691	A	03-01-2003	AT 335742 T	15-09-2006
			CA 2445189 A1	03-01-2003
			DE 60213798 T2	16-08-2007
			EP 1397361 A1	17-03-2004
			ES 2269679 T3	01-04-2007
			JP 2005500316 T	06-01-2005
			MX PA03011167 A	26-02-2004

WO 0015228	A	23-03-2000	AU 5785699 A	03-04-2000
			BR 9913824 A	19-06-2001
			CA 2340636 A1	23-03-2000
			EP 1113800 A1	11-07-2001
			JP 2002524516 T	06-08-2002

WO 9947521	A	23-09-1999	AT 215087 T	15-04-2002
			AU 752364 B2	19-09-2002
			AU 3270799 A	11-10-1999
			BG 63973 B1	29-08-2003
			BG 104768 A	31-05-2001
			BR 9908833 A	21-11-2000
			CA 2324270 A1	23-09-1999
			CN 1299361 A	13-06-2001
			DE 69901098 D1	02-05-2002
			DE 69901098 T2	21-11-2002
			DK 1064284 T3	22-07-2002
			EP 1064284 A1	03-01-2001
			ES 2174632 T3	01-11-2002
			HU 0101234 A2	28-12-2001
			IS 5627 A	12-09-2000
			JP 2002506867 T	05-03-2002
			NO 20004638 A	16-11-2000
			NZ 506913 A	25-07-2003
			PL 342929 A1	16-07-2001
			PT 1064284 T	30-09-2002
			RU 2210571 C2	20-08-2003
			SK 13852000 A3	11-09-2001
			TR 200003596 T2	20-04-2001
UA 71911 C2	15-02-2001			

WO 02092598	A	21-11-2002	BG 108423 A	30-12-2004
			BR 0209679 A	14-09-2004
			CA 2447588 A1	21-11-2002
			CN 1525973 A	01-09-2004
			EP 1390367 A1	25-02-2004
			FR 2824829 A1	22-11-2002
			HU 0400304 A2	28-09-2004

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0755137 FA 693317**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 29-01-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
WO 02092598	A	IS 7034 A	13-11-2003	
		JP 2004535399 T	25-11-2004	
		MX PA03010506 A	07-03-2005	
		NZ 530054 A	23-12-2005	
		PL 367073 A1	21-02-2005	
		RU 2298010 C2	27-04-2007	
		SK 15412003 A3	08-06-2004	
		UA 75141 C2	15-03-2004	
		US 2006089372 A1	27-04-2006	
		ZA 200309496 A	17-08-2004	

WO 9519978	A	27-07-1995	AP 556 A	07-11-1996
		AT 169018 T	15-08-1998	
		AU 689205 B2	26-03-1998	
		AU 1574895 A	08-08-1995	
		BG 62733 B1	30-06-2000	
		BG 100727 A	28-02-1997	
		BR 9506559 A	28-10-1997	
		CA 2181377 A1	27-07-1995	
		CN 1143963 A	26-02-1997	
		CN 1224720 A	04-08-1999	
		CZ 9602116 A3	11-06-1997	
		DE 10399006 I1	31-07-2003	
		DE 69503753 D1	03-09-1998	
		DE 69503753 T2	21-01-1999	
		DK 740668 T3	03-05-1999	
		EE 3231 B1	15-10-1999	
		EP 0740668 A1	06-11-1996	
		ES 2122543 T3	16-12-1998	
		FI 962927 A	19-07-1996	
		HK 1013286 A1	19-05-2000	
		HR 950023 A2	30-04-1998	
		HU 74943 A2	28-03-1997	
		IL 112384 A	16-08-1998	
		IN 183942 A1	20-05-2000	
		IS 4252 A	22-07-1995	
		JP 3808095 B2	09-08-2006	
		JP 9508113 T	19-08-1997	
		JP 2004217674 A	05-08-2004	
		LU 91017 A9	26-05-2003	
		LV 11690 A	20-02-1997	
		MA 23433 A1	01-10-1995	
		NL 300124 I1	01-07-2003	
		NO 963015 A	09-09-1996	
NZ 279199 A	26-01-1998			

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0755137 FA 693317**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 29-01-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		OA 10584 A	26-08-2002
WO 9519978 A		PL 315559 A1	12-11-1996
		RO 117794 B1	30-07-2002
		RU 2142463 C1	10-12-1999
		SG 49184 A1	18-05-1998
		SK 94096 A3	09-04-1997
		TW 378210 B	01-01-2000
		US 5859006 A	12-01-1999
		ZA 9500424 A	27-09-1995

WO 9608490 A	21-03-1996	AT 211138 T	15-01-2002
		AU 3475595 A	29-03-1996
		CN 1161039 A	01-10-1997
		DE 69524774 D1	31-01-2002
		DE 69524774 T2	19-09-2002
		DK 781281 T3	15-04-2002
		EP 0781281 A1	02-07-1997
		ES 2169147 T3	01-07-2002
		FR 2724384 A1	15-03-1996
		JP 10505606 T	02-06-1998
		PT 781281 T	30-08-2002
		US 6048868 A	11-04-2000
		ZA 9601898 A	17-09-1996

GB 1454171 A	27-10-1976	AUCUN	

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 693317

FR 0755137

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-15, 16(partie)

Composés octahydropyrazinopyridoindoles, compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en tant que médicament ayant une activité hypnotique ou pour le traitement des désordres psychiatriques et neurodégénératives.

2. revendication: 16(partie)

Utilisation des composés octahydropyrazinopyridoindoles pour le traitement des maladies prolifératives

3. revendication: 16(partie)

Utilisation des composés octahydropyrazinopyridoindoles pour le traitement des maladies de la peau

4. revendication: 16(partie)

Utilisation des composés octahydropyrazinopyridoindoles pour l'augmentation des résistances immunitaires

5. revendication: 16(partie)

Utilisation des composés octahydropyrazinopyridoindoles pour le traitement des symptômes de ménopause, des syndromes prémestriels et de la mort subite du nourrisson

6. revendication: 17

Utilisation des composés octahydropyrazinopyridoindoles en tant que contraceptif chez l'homme ou l'animal et/ou pour réguler les naissances chez les animaux ruminants.

7. revendication: 18

Composition cosmétique comprenant des composés octahydropyrazinopyridoindoles

La première invention a été recherchée.

La présente demande ne satisfait pas aux dispositions de l'article L.612-4 du CPI car elle concerne une pluralité d'inventions qui ne sont

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 693317
FR 0755137

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

pas liées entre elles en formant un seul concept inventif général. La recherche de l'état de la technique a révélé qu'un grand nombre de composés revendiqués sont connus aussi bien que des compositions pharmaceutiques qui le contiennent et leur utilisation comme médicaments. Le problème résolu par les inventions I-Vii concerne des différentes utilisations pharmaceutiques ou cosmétiques. L'analyse ci-dessus montre que les problèmes objectifs à résoudre consistent à une évolution de la technique dans divers directions.