

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 471-04

⑩ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-495

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 24 18 111 A1

⑪

Offenlegungsschrift 24 18 111

⑫

Aktenzeichen: P 24 18 111.1

⑬

Anmeldetag: 13. 4. 74

⑭

Offenlegungstag: 30. 10. 75

⑮

Unionspriorität:

⑲ ⑳ ㉑

⑯

Bezeichnung: 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin

⑰

Anmelder: Merck Patent GmbH, 6100 Darmstadt

⑱

Erfinder: Seubert, Jürgen, Dr. Ing., 6100 Darmstadt

DT 24 18 111 A1

Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung

14. März 1974

D a r m s t a d t

2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-
4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin

Die Erfindung betrifft das neue 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin.

Diese Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften, sie kann z.B. den Kreislauf und die Psyche in günstiger Weise beeinflussen. Sie stellt auch ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung des anthelminthisch wirksamen 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins und seiner beiden optischen Antipoden dar, welche z.B. als Bandwurm- und Schistosomenmittel von Bedeutung sind.

Der Erfindung lag also die Aufgabe zugrunde, eine neue Substanz aufzufinden, die als Arzneimittel verwendet werden kann. Eine weitere Aufgabe bestand darin, ein neues Verfahren zur Herstellung des pharmakologisch wirksamen 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins bzw. seines (-)-Antipoden aufzufinden.

Es wurde gefunden, daß das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzt. Es entfaltet z.B. günstige Wirkungen auf Herz und Kreislauf [feststellbar z.B. nach der Methode von Lochner und Oswald (Pflügers Archiv der gesamten Physiologie, Band 281, Seiten 305 - 308, 1964)] und besitzt ferner psychotrope Eigenschaften. Es wurde weiterhin gefunden, daß das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin sich in hervorragender Weise als Zwischenprodukt eines zweistufigen Verfahrens zur Herstellung des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins eignet. Dieses Verfahren nützt die Beobachtung aus, daß sich die optischen Antipoden des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins bezüglich ihrer pharmakologischen Eigenschaften voneinander unterscheiden; und zwar zeigt der linksdrehende Antipode eine bessere pharmakologische Wirkung als das Racemat, während der rechtsdrehende Antipode weniger wirksam ist. Es war deswegen wünschenswert, nach einer Methode zu suchen, nach welcher der (+)-Antipode des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins zum wirksameren Racemat oder bevorzugt zum besonders wirksamen (-)-Antipoden des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins umgesetzt werden konnte. Nach der vorliegenden Erfindung läßt sich dieses Problem dadurch lösen, daß man den rechtsdrehenden Antipoden des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins mit Schwefel oder mit einem anderen dehydrierend wirkenden Mittel zum 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin als Zwischenprodukt umsetzt und dieses optisch inaktive Zwischenprodukt anschließend durch Hydrierung unter üblichen Bedingungen in das wirksame Racemat oder durch asymmetrische Hydrierung in den gewünschten (-)-Antipoden überführt. Selbstverständlich ist es nach diesem Zweistufenverfahren auch möglich, das an sich schon wirksame Racemat des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins durch Dehydrierung und an-

schließende asymmetrische Hydrierung in den besonders wirksamen (-)-Antipoden des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins umzuwandeln.

Das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin kann also als Arzneimittel und auch als Zwischenprodukt zur Herstellung anderer Arzneimittel verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin und ein Verfahren zu seiner Herstellung, das darin besteht, daß man den rechtsdrehenden Antipoden bzw. das Racemat des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins mit einem dehydrierend wirkenden Mittel wie z.B. Schwefel umsetzt.

Ein wichtiger Aspekt der Erfindung ist auch die Verwendung des 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins zur Herstellung des racemischen bzw. linksdrehenden 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins durch einfache bzw. asymmetrische Hydrierung. In diesem Zusammenhang ist auch ein zweistufiges Verfahren von Bedeutung, welches darin besteht, daß man den rechtsdrehenden Antipoden bzw. das Racemat des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins dehydriert und das entstandene 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin anschließend einer normalen bzw. asymmetrischen Hydrierung unterwirft.

Nach dem Verfahren der Erfindung gelingt es, das 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin bzw. seine Antipoden gezielt zu dem 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin zu dehydrieren, ohne Dehydrierungen an anderen Stellen des Ringsystems in Kauf nehmen zu müssen. Dieser eindeutige Verlauf der Dehydrierungsreaktion war nicht zu erwarten und stellt deshalb einen weiteren wichtigen Aspekt der Erfindung dar.

Als dehydrierend wirkendes Mittel verwendet man erfindungsgemäß bevorzugt Schwefel, ferner z.B. auch Selen, Platin-, Palladium-, Nickel- oder Kobaltkatalysatoren (als Metalle oder auf Trägern wie z.B. Kohle, Calciumcarbonat oder Strontiumcarbonat) oder Selendioxid, Mangandioxid, Di-alkyldisulfide wie Diisomyldisulfid, Chinone, wie Benzochinon, Tetrachlor-1,2-benzochinon, Tetrachlor-1,4-benzochinon, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon oder andere mild wirkende Oxidationsmittel, wie Eisentrichlorid oder Nitrobenzol. Als Dehydrierungsmittel eignen sich ferner Silber- oder Kupferkatalysatoren, einzeln oder als Mischkatalysatoren, Kobalt-Kohle-Katalysatoren, Nickel-Aluminiumoxid-Katalysatoren sowie eine Vielzahl von anderen Mischkatalysatoren, wie sie für Dehydrierungsreaktionen in der Literatur beschrieben sind.

Die Dehydrierungen mit Schwefel oder Selen werden vorzugsweise mit molaren Mengen Schwefel bzw. Selen ausgeführt, da bei Verwendung eines Überschusses Nebenreaktionen erfolgen können. Man arbeitet zwischen etwa 140 und 300° und während etwa 1 bis 100 Stunden. Gewöhnlich führt man die Reaktion in der Schmelze durch oder fügt hochsiedende Lösungsmittel, wie Mesitylen, p-Cymol, Naphthalin, Chinolin, Acetanilid, Dimethylformamid oder andere hochsiedende aromatische Verbindungen zu der Reaktionsmischung hinzu.

Besonders bewährt hat sich als Dehydrierungsmittel das System Schwefel/Dimethylformamid.

Auch die Dehydrierung mit Metall- oder Metalloxidkatalysatoren wird in der Schmelze oder in einem der genannten hochsiedenden Lösungsmittel vorgenommen. Dehydrierungstemperatur und -dauer schwanken innerhalb weiter Grenzen, so daß Reaktionstemperaturen zwischen 100 und 350° und Reaktionszeiten zwischen 5 und 100 Stunden erforderlich sein können.

Mit Chinonen wie Chloranil kann man unter milderer Bedingungen dehydrieren. Erhitzen des Ausgangsmaterials mit einem der genannten Chinone in einem inerten Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol oder tert.-Butanol auf Temperaturen zwischen etwa 70 und 150° führt zu dem erwünschten Produkt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete (+)-2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin ist z.B. zugänglich, indem man das literaturbekannte racemische (+)-2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin durch Einwirkung methanolischer Salzsäure und anschließende Erhitzung in das (+)-4-Oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin überführt, diese Base in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einer optisch aktiven Säure in ihre Antipoden zerlegt und den erhaltenen (+)-Antipoden anschließend benzyliert. Bei dieser Darstellungsmethode wird als Nebenprodukt der (-)-Antipode des 4-Oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins erhalten, der sich durch Benzylierung in das pharmakologisch hochwirksame (-)-2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin überführen läßt.

Das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolin kann im Gemisch mit festen, flüssigen und/oder halbfesten Arzneimittelträgern in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die für die parenterale oder enterale Applikation geeignet sind und die mit dem Wirkstoff nicht in Reaktion treten, wie beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Polyäthylenglykole, Gelatine, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline, Cholesterin usw. Zur parenteralen Applikation dienen insbesondere ölige oder wässrige Lösungen, sowie Suspensionen oder Emulsionen. Für die enterale Applikation eignen sich ferner Tabletten, Dragees, Sirupe und Säfte. Die Zubereitungen können sterilisiert oder mit Stabilisierungs- oder Netzmitteln, osmotisch wirksamen Salzen, Puffern, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffen versetzt werden.

Das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolin wird vorzugsweise in Dosierungen zwischen 2 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabfolgt. In Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, aber auch aufgrund der Species und deren individuellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt, kann der Dosierungsspielraum jedoch in weiten Grenzen schwanken.

Das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolin kann auch als Zwischenprodukt bei der Herstellung des pharmakologisch wertvollen racemischen 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]-isochinolins verwendet werden. Diese Reaktion läßt sich durch Reduktion, vorzugsweise durch katalytische Hydrierung durchführen. Als Katalysatoren kommen dafür die üblichen literaturbekannten Katalysatoren, vorzugsweise Edelmetall-, aber auch Kupfer-Chrom-Oxid- sowie Nickel- und Kobaltkatalysatoren in Frage. Die Edelmetallkatalysatoren können beispielsweise als Trägerkatalysatoren (z.B. Palladium auf Kohle), als Oxidkatalysatoren (z.B. Platinoxid) oder als feinteilige

Metallkatalysatoren (z.B. Platin-Mohr) vorliegen. Nickel- und Kobalt-Katalysatoren werden zweckmäßig als Raney-Metalle, Nickel auch auf Kieselgur oder Bimsstein als Träger eingesetzt. Die Hydrierung kann bei normalem Druck und Raumtemperatur oder unter erhöhtem Druck (bis etwa 200 at) und/oder erhöhter Temperatur (bis etwa 200^o) durchgeführt werden. Die Hydrierung erfolgt zweckmäßigerweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, vorzugsweise von Alkoholen wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder tert.-Butanol, Äthylacetat, Äthern wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, Wasser und/oder Alkalilauge. Gewünschtenfalls kann man die Hydrierung auch in homogener Phase vornehmen. Als Katalysatoren eignen sich hierfür z.B. Komplexverbindungen von Schwermetallen, z.B. lösliche Rhodiumkomplexe wie das Hydrido-carbonyl-tris-(triphenyl-phosphin)-rhodium.

Die Reduktion des 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin^s kann durch asymmetrische Hydrierung auch so gelenkt werden, daß der (-)-Antipode des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin^s ganz oder in überwiegendem Maße entsteht. Als Katalysator kommt dafür z.B. durch asymmetrisch modifizierende Reagenzien behandeltes Raney-Nickel in Betracht, dessen Herstellung z.B. in *Angewandte Chemie* 83, 956-966 (1971) beschrieben ist. Als modifizierende Reagenzien werden z.B. wässrige Lösungen von α -Hydroxy- und α -Aminosäuren verwendet,

z.B. von Alanin, Isoleucin, Lysin, Phenylalanin, Valin, Leucin bzw. von den entsprechenden Hydroxyverbindungen, welche anstelle der Aminogruppe eine Hydroxygruppe tragen, so u.a. auch von optisch aktiven Weinsäuren, Zitronensäuren und ihren Derivaten. Die Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Hydrierung mit modifiziertem Raney-Nickel entsprechen den angegebenen Bedingungen für die allgemeine Hydrierung, jedoch werden niedrigere Drucke (z.B. 1 - 3 Atmosphären) und niedrigere Temperaturen (z.B. 20 - 50°C) bevorzugt.

Als weitere heterogene Katalysatoren für eine asymmetrische Hydrierung lassen sich Schwermetallkatalysatoren verwenden, welche auf natürliche oder künstliche Polymere aufgezogen sind, z.B. Seiden-Palladium-Katalysatoren bzw. Palladium- oder Platin-Katalysatoren auf speziell präparierten Silicagel- oder Polyaminosäure-Trägern, wie sie in der Literatur beschrieben sind.

Es ist auch möglich, die asymmetrische Hydrierung in homogener Phase vorzunehmen. Als Katalysatoren lassen sich lösliche asymmetrische Schwermetallkomplexe verwenden, z.B. solche des Rhodiums; so etwa ein Komplex hergestellt aus 1/2 Mol. Chlor-bis-(äthylen)-rhodium(I)-dimer und 1 Mol (+)-2,3-Isopropylidendioxy-1,4-bis-(diphenyl-phosphino)-butan in inerter Atmosphäre unter Ausschluß von Sauerstoff in einem inerten Lösungsmittel wie Benzol. Die Hydrierung läßt sich bei Raumtemperatur vornehmen; man benötigt Zeiten zwischen 10 Minuten und 24 Stunden, vorzugsweise von 30 Minuten bis 6 Stunden.

Beispiel 1

30,6 g rechtsdrehendes 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin (herstellbar durch Umsetzung von racemischen 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin mit methanolischer Salzsäure und anschließendes Erhitzen, Überführung des entstandenen (\pm)-4-Oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins mit einer optisch aktiven Säure in seine Antipoden und anschließende Benzoylierung des (+)-Antipoden dieser Base in an sich bekannter Weise) und 3,2 g Schwefel werden 2 Stunden auf 180° erhitzt. Man chromatographiert das Reaktionsgemisch an Kieselgel (Laufmittel: Chloroform) und erhält 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin; F. 167 - 168° (aus Äthanol).

Die gleichen Ausgangsstoffe lassen sich in siedendem p-Cymol miteinander umsetzen und ergeben nach 2,5 Stunden Reaktionszeit, Entfernung des Lösungsmittels und anschließender Chromatographie gleichfalls das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin; F. 167 - 168° (aus Äthanol).

Beispiel 2

Analog zu Beispiel 1 erhält man aus racemischem 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin durch Umsetzung mit Schwefel das 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin vom F. 167 - 168°.

In den folgenden Beispielen wird die Verwendung des 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins als Zwischenprodukt gezeigt:

Beispiel 3

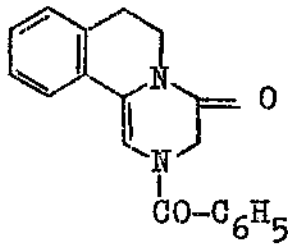
304 mg 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino [2,1-a]isochinolin in 40 ml Methanol werden in Gegenwart von 300 mg Platindioxid bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält racemisches 2-Benzoyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin; F. 161° (aus Äthanol/Diäthyläther).

Beispiel 4

304 mg 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino [2,1-a]isochinolin in 40 ml Methanol werden in Gegenwart von 300 mg mit (-)-Weinsäure asymmetrisch modifiziertem Raney-Nickel (Angewandte Chemie 83, 956 (1971)) bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und die erhaltene Lösung mit verdünnter Natronlauge und Wasser geschüttelt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man (-)-2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin vom F. 159 - 160° (aus Äthanol/Äther) und einer Drehung $[\alpha]_D^{20} = -10,0^\circ$ (in Äthanol).

Patentansprüche

1. 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin der Formel



2. Verfahren zur Herstellung von 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin, dadurch gekennzeichnet, daß man den rechtsdrehenden Antipoden bzw. das Racemat des 2-Benzoyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolins mit einem dehydrierend wirkenden Mittel umsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Schwefel als dehydrierend wirkendes Mittel verwendet.
4. Arzneimittel, enthaltend 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin.
5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Dosis von 2-Benzoyl-4-oxo-2,3,6,7-tetrahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isochinolin gegebenenfalls neben mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Zusatzstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.