

(19) ES	(11) NUMERO 482.089	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 29.6.1.979	

IN.-



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 5061	22-1-1.979	Estados Unidos
31,641	19-4-1.979	Estados Unidos

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 471/08; A61K 31/415, 31/435	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(24) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OCTAHIDRO PIRAZOLO [3,4-g] QUINOLINAS.

(71) SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS
--

(72) INVENTOR (ES) Edmund Carl Kornfeld y Nicholas James Bach, ambos de nacionalidad estadounidense, los cuales han cedido sus derechos a la entidad - solicitante.
--

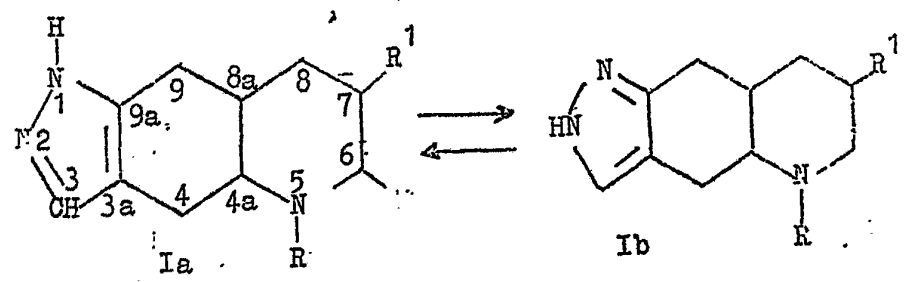
(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante

(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de octahidropirazolo[3,4-g]quinolinas de fórmula general:

5



donde

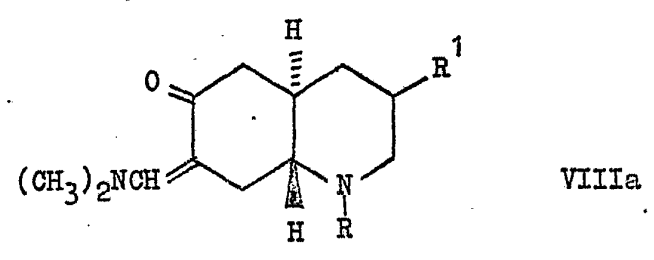
10

R es alquilo C_1-C_3 o alilo;
 R^1 es H o CH_2X , donde X es OCH_3 , SCH_3 , CN, SO_2CH_3 o $CONH_2$ y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de las mismas;

15

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general:

20



donde

25

R es H, CN, alquilo C_1-C_3 o alilo;
 R^1 es H, $-COOH$, $-C(=O)-O$ (alquilo C_1-C_2), $-C(=O)-O$ (alquil C_1-C_2 sustituido) fenilo;

con hidrato de hidrazina;

seguido, cuando R es CN, de reacción con cinc y ácido acético para formar los compuestos donde R es H;

30

seguido, cuando R es H, de reacción con un haluro de

1 alquilo o alilo o de alquilación reductiva con un aldehído apropiado y un hidruro metálico para obtener los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde R es alquilo C₁-C₃ o alilo;

5 seguido, cuando R¹ es distinto de H, de reacción un hidruro metálico para obtener los compuestos intermedios de fórmulas Ia y Ib donde R¹ es CH₂OH, seguido de reacción con un reactivo nucleófilo para obtener los compuestos intermedios de fórmulas Ia y Ib donde R¹ es CH₂Y, donde Y es Cl, Br, OSO₂-fenilo, O-tosilo o OSO₂(alquilo C₁-C₃), seguido de reacción con metilato sódico, sal sódica de metilmercaptano, cianuro sódico, metanosulfinato sódico, para obtener los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde R¹ es CH₂X y X es CN, SCH₃, SO₂CH₃ u OCH₃; y

10 opcionalmente seguido de reacción de los compuestos de fórmulas Ia y Ib, donde R¹ es CH₂CN, por hidratación para obtener los compuestos de fórmula Ia y Ib donde R¹ es CH₂CONH₂.

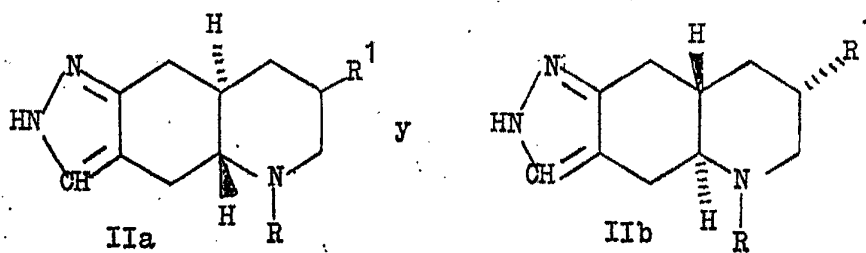
15 Los compuestos de fórmulas Ia y Ib, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles principalmente como agonistas de la dopamina. En las fórmulas anteriores, 20 el término "alquilo C₁-C₂" incluye metilo y etilo y el término "alquilo C₁-C₃" incluye también n-propilo e isopropilo. El término "tolilo" incluye p-, m- y o-tolilo.

25 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de fórmulas Ia-Id incluyen las sales derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, nitroso, fosforoso y similares así como las sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos como ácidos monocarboxílicos y dicarboxílicos 30 alifáticos, ácidos fenil-alcanoicos, hidroxialcanoicos y

1 alcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáti-
cos y aromáticos. Estas sales farmacéuticamente aceptables
incluyen, por lo tanto, los sulfatos, piro-sulfatos, bisulfa-
5 tos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidróge-
no-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfa-
tos, cloruros, bromuros, yoduros, fluoruros, acetatos, pro-
pionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, iso-
butiratos, capratos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, ma-
10 lonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, malea-
tos, mandelatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, ben-
zoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos,
hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, tereftalatos,
bencenosulfonatos, toluensulfonatos, clorobencenosulfonatos,
xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbuti-
15 ratos, citratos, lactatos, β -hidroxibutiratos, glicolatos,
malatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos,
naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y sales simi-
lares.

20 Los compuestos de fórmula Ia son nombrados sistemáti-
camente como 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]
quinolinas de fórmula Ib como 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-
2H-pirazolo[3,4-g]quinolinas. Estas dos estructuras represen-
tan una pareja tautomérica y los tautómeros representados
por las estructuras están en equilibrio dinámico. Además,
25 los compuestos representados por las fórmulas Ia y Ib ante-
riores donde R¹ es H contienen dos centros quirálicos en
la conjunción de los anillos en los carbonos 8a y 4a. Por lo
tanto, los compuestos pueden presentarse como dos racematos,
normalmente denominados racemato trans-dl y racemato cis-dl.
30 Sin embargo, se cree, a la vista de los datos del espectro

1 de RMN ¹³C, que el proceso de reducción con cianoborohidruro
que introduce hidrógenos en la cabeza de puente de quinolina,
etapa del procedimiento de síntesis utilizado para preparar
5 los compuestos de fórmulas Ia y Ib, forma una decahidroquinolina
trans-fusionada. Aunque los argumentos para la configuración
trans basados en los datos del espectro de RMN ¹³C son
evidentes, también se ha realizado una investigación cristalo-
10 gráfica con rayos X en una enamino cetona perfectamente cris-
talina de la serie de las decahidroquinolinas (VIII, R = CH₃).
Este análisis de rayos X indica claramente que la conjunción
de los anillos en el radical quinolina es trans. Otras opera-
ciones sobre la molécula de decahidroquinolina para conden-
15 sar un anillo de pirazol sobre la misma no alteran la confi-
guración de los hidrógenos cabeza de puente. Por lo tanto,
solamente se prepara el racemato trans por los procedimien-
tos de síntesis que serán descritos en lo que sigue y los
compuestos de fórmulas Ia y Ib son preferiblemente represen-
20 tados como estereoisómeros trans-dl. Los dos estereoisómeros
trans del 2H-tautómero pueden ser representados como sigue:

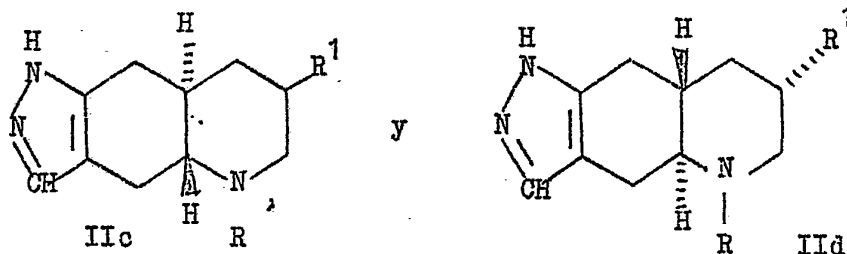


25 IIa y IIb representan una pareja racémica. Puede dibujarse
una pareja racémica similar para el tautómero 1H:

30

1

5



10

15

20

25

30

IIc y IIId también representan una pareja racémica.

La resolución de estos racematos en sus antipodas ópticas puede llevarse a cabo por procedimientos conocidos por los expertos en este campo y los isómeros trans- α y trans- β individuales están incluidos dentro de esta invención.

Además, cuando R^1 es distinto de H, se introduce un tercer centro quiral en C-7. Sin embargo, actualmente se cree que la configuración del grupo C-7 es principalmente β respecto a un 8a-hidrógeno α como en IIa. En la imagen en el espejo, IIb, R^2 es α respecto a 8a que β . Así, las trans-dl-octahidropirazolo[3,4-g]quinolinas 7-sustituídas de fórmulas Ia y Ib se obtienen esencialmente como racemato individual o pareja diastereoisomérica.

Los siguientes compuestos ilustran algunos de los de fórmulas Ia y Ib:

trans-dl-5-metil-7-metoximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina,

maléato de trans-l-5-alil-7-metilmercaptometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina

trans-dl-5-etil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]quinolina

tartrato de trans-dl-5-n-propil-7-metilsulfonilmetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]quinolina

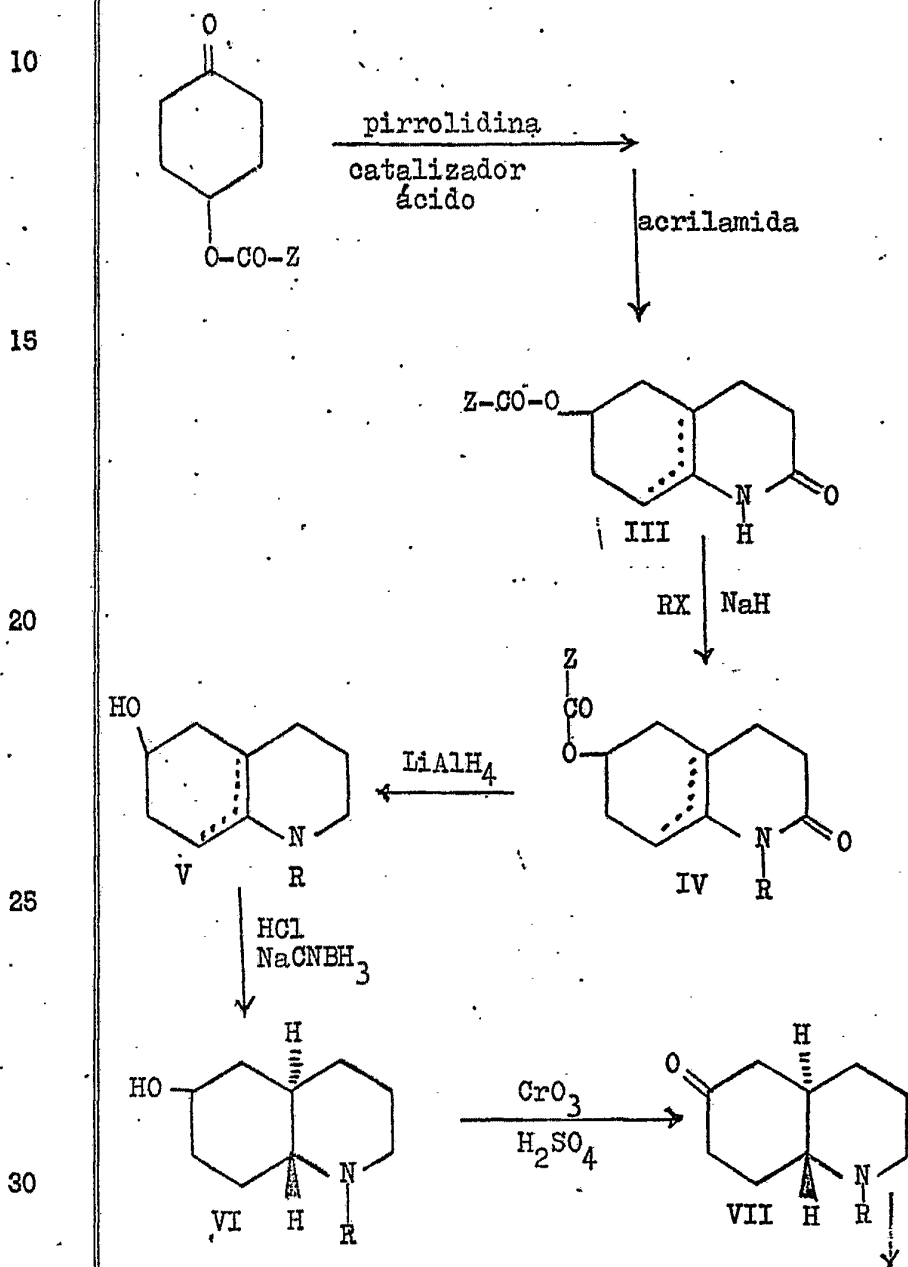
trans-d-5-metil-7-cianometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-

- 1 pirazolo[3,4-g]quinolina
sulfato de trans-dl-5-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-
pirazolo[3,4-g]quinolina
- 5 sulfato de trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo
[3,4-g]quinolina
fumarato de trans-dl-5-n-propil-7-carboamidometil-4,4a,5,6,-
7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina
trans-dl-5-isopropil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo
[3,4-g]quinolina
- 10 trans-dl-7-metilmercaptometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-
1H-pirazolo[3,4-g]quinolina
maleato de trans-dl-5-n-propil-7-metoximetil-4,4a,5,6,7,8,8a -
9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina
trans-dl-5-etil-7-cianometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-
15 pirazolo[3,4-g]quinolina y
trans-dl-5-alil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo
[3,4-g]quinolina.

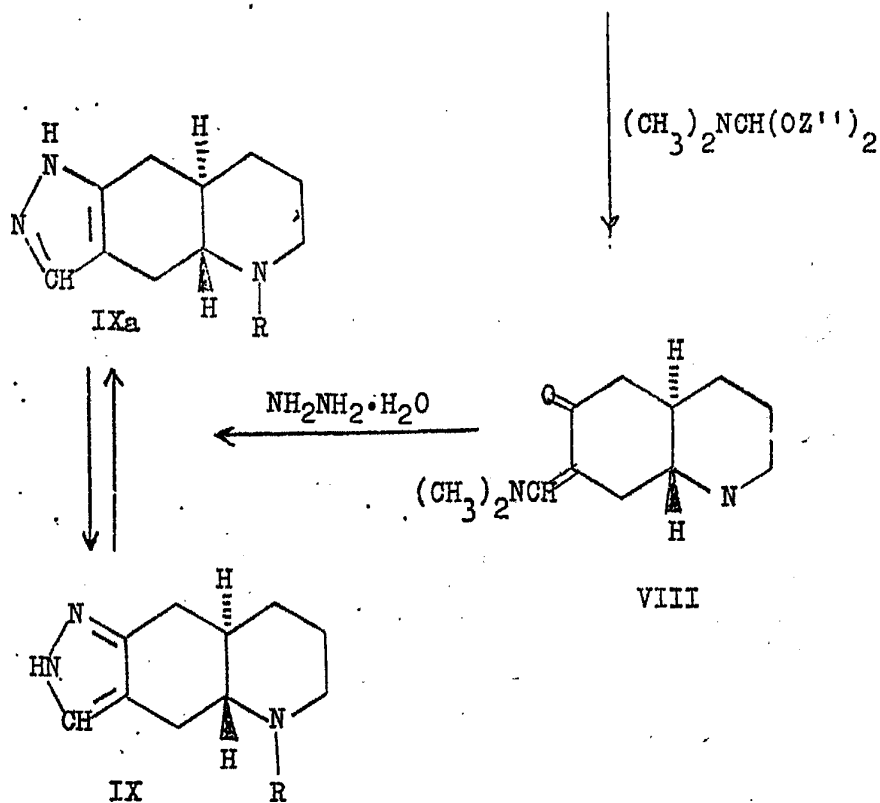
20 Debe entenderse que cada nombre de los compuestos
dados comprende también el otro tautómero, ya que siempre
hay presente una mezcla en equilibrio de los dos tautóme-
ros. El tautómero 2H aparentemente predomina en varias de
las mezclas tautoméricas. Además, no se ha dado la orienta-
ción de los sustituyentes ni la configuración de los hidró-
genos en 4a y 8a, pero se sobreentiende que los hidrógenos
25 son trans uno respecto al otro y que el 7-sustituyente es
trans respecto al 8a-hidrógeno, es decir, cuando el 8a-hi-
drógeno es α , el 7-sustituyente es β y cuando el 8a-hidró-
geno es β , el 7-sustituyente está orientado en la confi-
30 guración α .

1 Los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde R^1 es H se preparan por el procedimiento indicado en el Esquema de Reacción I. En este esquema de reacción, solamente se ha trazado un estereoisómero de la pareja racémica, el isómero 4 α , 8 α ,
5 por razones de comodidad pero debe recordarse que cada decahidroquinolina y cada octahidropirazol[3,4-g]quinolina se presenta como racemato.

ESQUEMA DE REACCION I



1
5
10
15
20
25
30



En el esquema de reacción anterior, Z-CO es un grupo protector del acilo donde Z es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_3$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_6$, fenilo o fenilo sustituido donde el grupo sustituyente puede ser metilo, metoxi, cloro y similares, en cualquier posición del anillo fenílico. Ilustrativamente, Z-CO puede ser acetilo, propionilo, butirilo, propiolilo, acrililo, benzoilo, p-toluilo, o-clorobenzoilo, m-metoxibenzoilo, etc.

Z'' es el definido más adelante en la discusión del Esquema de Reacción II. De acuerdo con el Esquema de Reacción I, la 4-aciloxiciclohexanona preparada por el procedimiento de E.R.H. Jones y F. Sondheimer, J.Chem.Soc., 615 (1949) para la obtención 4-benzoiloxiciclohexanona, se hace reaccionar con pirrolidina en presencia de un catalizador ácido para formar la pirrolidin-enamina. Esta enamina

1 se hace reaccionar a su vez con acrilamida para producir
una mezcla de dl-6-aciloxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2(1H)-quino-
linona y dl-6-aciloxi-3,4,4a,5,6,7,8-hexahidro-2(1H)quinolino-
na representadas por la fórmula III, donde las líneas de pun-
5 tos indican las posiciones alternativas del doble enlace.

A continuación, el nitrógeno ácido (ácido ya que es-
tá en posición α respecto al grupo carbonilo) es alquilado
con un haluro de alquilo RX, donde R tiene el significado
dado anteriormente y X es un halógeno como Cl, Br o I. en
10 presencia de hidruro sódico, para dar una mezcla de dl-1-
(alquil C_1-C_3) (o alil o bencil)-6-aciloxi-3,4,5,6,7,8-he-
xahidro-2(1H)-quinolinona y su Δ^8 -isómero (IV). Por reduc-
ción de esta amida con hidruro de litio y aluminio u otro
agente reductor organometálico adecuado se forma una mezcla
15 de dl-1-(alquil C_1-C_3) (o alil o bencil)-6-hidroxi-1,2,3,4,-
5,6,7,8-octahidroquinolina y su Δ^8 -isómero. En esta mezcla
de reacción reinan unas condiciones que también sirven para
hidrogenolizar el grupo aciloxi a un grupo hidroxilo en
C-6. A continuación esta dl-1-(alquil C_1-C_3) (o alil o ben-
20 cil)-6-hidroxi octahidroquinolina se convierte en una sal
amónica por tratamiento con ácido clorhídrico y después la
sal amónica se reduce con cianoborohidruro sódico para dar
trans-dl-1-(alquil C_1-C_3) (o alil o bencil)-6-hidroxi deca-
hidroquinolina (VI). Después la trans-dl-1-(alquil C_1-C_3 ,
25 alil o bencil)-6-hidroxi decahidroquinolina (VI) se oxida,
preferiblemente con trióxido de cromo en ácido acético, pa-
ra formar el correspondiente 6-oxo-derivado (VII). Este 6-
oxo-derivado (VII) se hace reaccionar con dimetilacetal de
dimetilformamida para dar un 7-dimetilaminometilen-6-oxo-de-
30 rivado (VIII). Por reacción de este derivado con hidrato de

1 hidrazina se obtiene una mezcla tauotomérica de un derivado tricíclico, predominantemente trans-dl-5-(alquil C₁-C₃, alil o bencil)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina (IX) y su 1H-tautómero (IXa) en menor cantidad.

5 Los compuestos de fórmula Ia y Ib donde R es alquilo C₁-C₃ o alilo, agonistas de la dopamina, también pueden prepararse a partir de compuestos donde R es bencilo. En este procedimiento, el grupo bencilo se separa por escisión reductiva o por tratamiento con bromuro de cianógeno para dar,
10 finalmente, un compuesto de fórmula IX o IXa donde R es H, al que se llega a través de un compuesto intermedio donde R es CN cuando se utiliza bromuro de cianógeno. Este compuesto desbencilado puede ser después alquilado con un haluro de alquilo inferior o alternativamente puede ser alquilado reductivamente empleando acetaldehído, acroleína o propionaldehído, en cada caso con un hidruro metálico como cianoborohidruro sódico, para dar el N-alquil o alil-derivado deseado. Las condiciones habituales para separar un grupo N-bencilo son hidrógeno con un catalizador de paladio en carbón o la
15 reacción con bromuro de cianógeno seguida de escisión reductiva (cinc y ácido acético) del compuesto N-ciano.

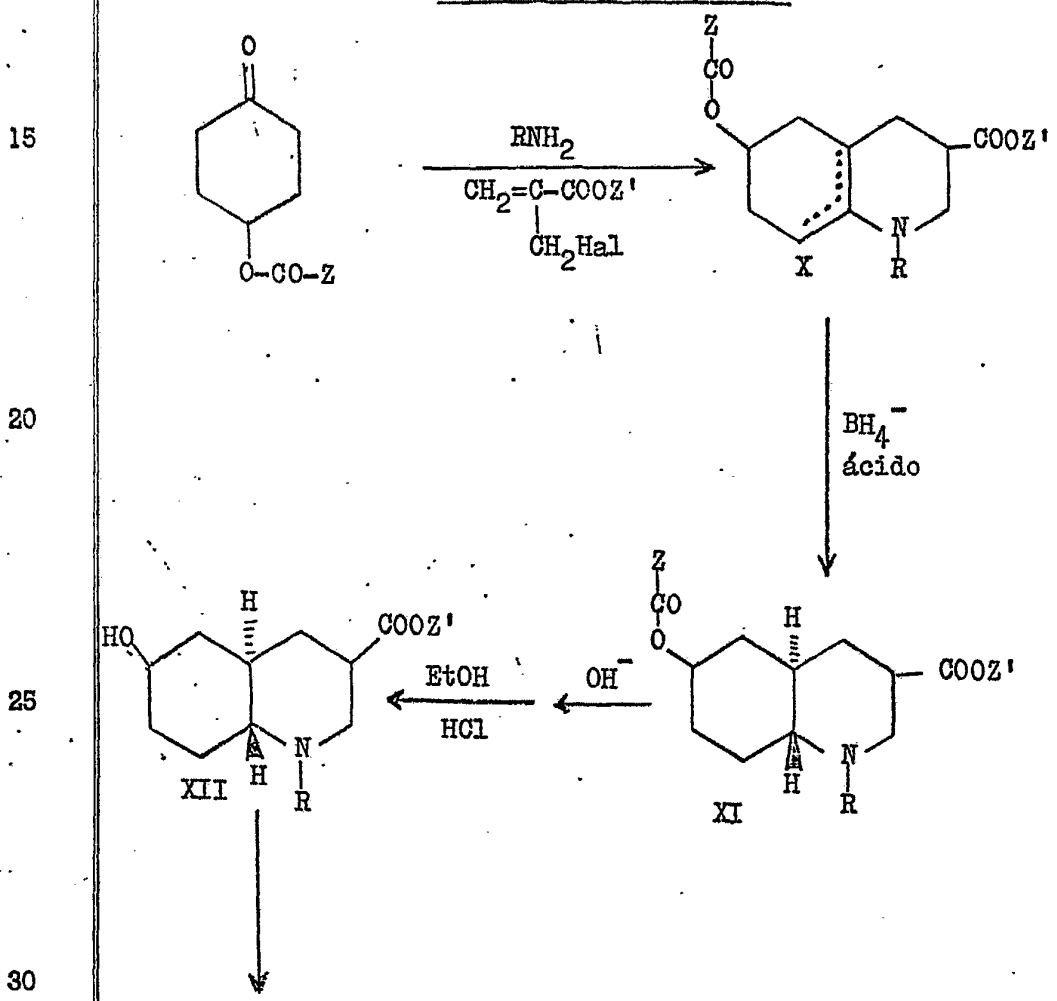
20 En el esquema de reacción anterior, examinando la dl-trans-1-sustituído-6-cetodecahidroquinolina (VII) es evidente que la reacción con el dimetilacetal de dimetilformamida
25 puede tener lugar en las posiciones C-5 o C-7, ya que estos dos carbonos son α respecto al grupo cetona y, por lo tanto, están disponibles para la reacción. El mismo análisis cristalográfico con rayos X de la enamina (VIII) antes descrito indicó claramente que había tenido lugar la reacción en C-7
30 en lugar de en C-5. Por lo tanto, los compuestos tricíclicos

1 finales, IX y IXa, son las pirazolo[3,4-g]quinolinas lineales en lugar de los compuestos tricíclicos angulares (que serían nombrados como 4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[2,3-g]quinolinas).

5 Los compuestos de esta invención donde R¹ es distinto de hidrógeno se preparan mediante un procedimiento ligeramente diferente ilustrado en general en el Esquema de Reacción II. Como en el Esquema de Reacción I, el procedimiento es ilustrado solamente con un estereoisómero individual (que se refiere a la estereoquímica de la cabeza de

10 puente), el isómero 4aβ,8aα.

ESQUEMA DE REACCION II



1

5

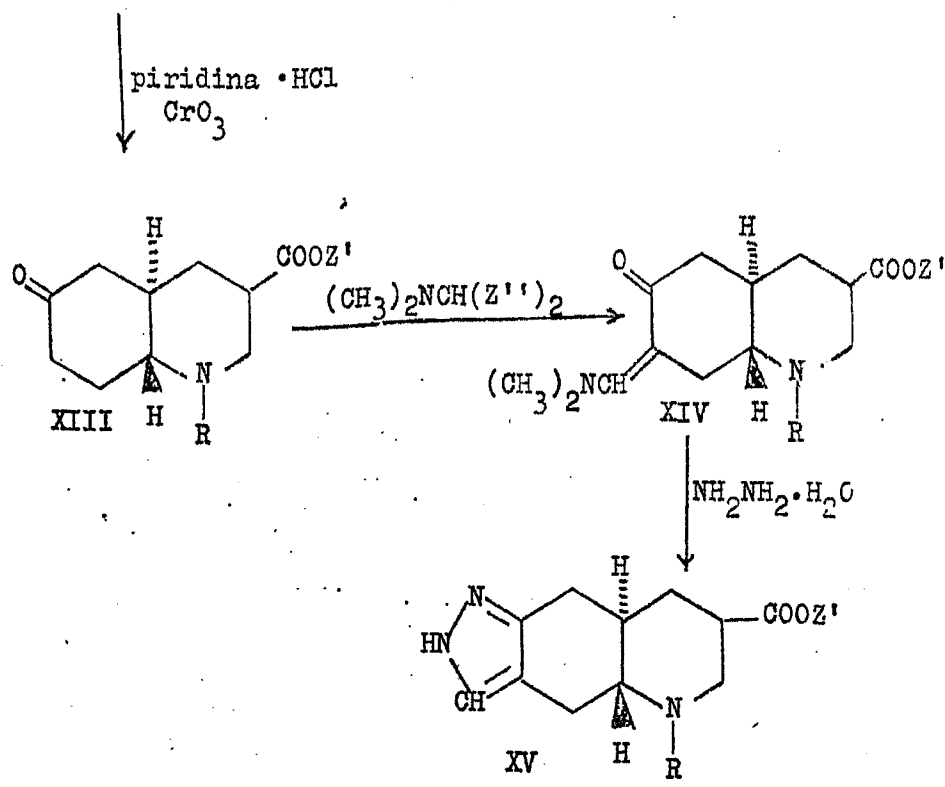
10

15

20

25

30



donde Z y Z'' tienen el mismo significado que en el Esquema de Reacción I, Hal es cloro o bromo y Z' es parte de un grupo Z'O-CO fácilmente hidrolizable, tal como alquilo C₁-C₂, fenil-alquilo C₁-C₂, ilustrativamente bencilo, fenetilo, p-metoxibencilo, metilo o etilo.

Según el Esquema de Reacción II, se hace reaccionar una 4-aciloxiciclohexanona con un éster α-halometilacrílico, con fines ilustrativos el éster etílico, y una amina, RNH₂, donde R es alquilo C₁-C₃, alilo o bencilo. El producto de esta reacción es una mezcla de dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolina y dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxi-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroquinolina representadas por X donde la línea de puntos indica las posiciones alternativas de los dobles enlaces. Se prepararon los hidroccloruros de estos isómeros y la mezcla resultante se redujo con cianoborohidruro sódico

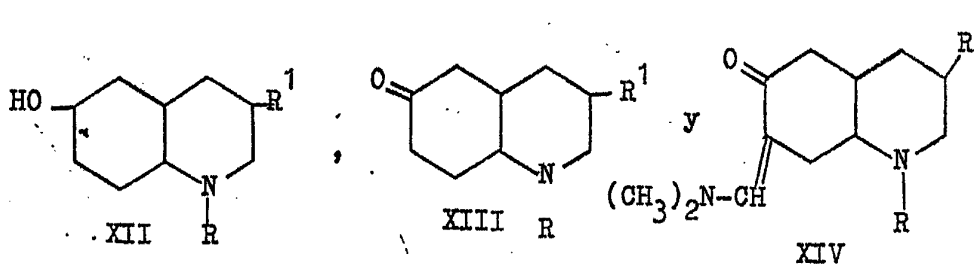
1 para formar trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-6-aciloxi-
decahidroquinolina (XI). Por hidrólisis de este diéster pa-
ra dar un ácido 6-hidroxi-3-carboxílico, seguida de reeste-
rificación del grupo ácido carboxílico con etanol u otro
5 alcohol adecuado en presencia de un ácido, se forma, como
nuevo compuesto intermedio, trans-dl-1-sustituído-3-etoxi-
carbonil-6-hidroxidecahidroquinolina (XII). Oxidando el gru-
po hidroxil con un reactivo de Sarett (hidrocloruro de piridi-
na y trióxido de cromo) se obtiene el correspondiente 6-oxo-
10 derivado intermedio nuevo (XIII). Por tratamiento de este
6-oxo-derivado con un acetal de dimetilformamida, preferible-
mente dimetilacetal de dimetilformamida, se produce la reac-
ción en C-7 (adyacente al grupo ceto) para dar, como nuevo
compuesto intermedio, trans-dl-1-sustituído-3-etoxicarbonil-
15 6-oxo-7-(dimetilaminometileno)decahidroquinolina (XIV). Por
reacción de este derivado como en el Esquema de Reacción I
anterior con hidrato de hidrazina se obtiene una mezcla cons-
tituida por trans-dl-5-sustituído-7-etoxicarbonil-4,4a,5,6,-
7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 2H-tautó-
20 mero (representado por XV como estereoisómero individual).
Este compuesto puede ser aislado y purificado en forma de
base libre o de dihidrocloruro, preparado por los procedi-
mientos convencionales.

25 Los acetales de dimetilformamida útiles en la obten-
ción del compuesto VIII en el Esquema de Reacción I y del
compuesto XIV en el Esquema de Reacción II responden a la
fórmula general $(CH_3)_2N-CH-(OZ'')_2$, donde Z'' es alquilo C₁-C₈,
cicloalquilo C₅-C₆, alqueno C₃-C₄, alquino C₃-C₄ y si-
30 milares. Es preferible emplear uno de los acetales de dime-
tilformamida que se encuentran en el mercado es decir, los

1 dimetil-, dietil-, diisopropil-, dibutil-, dicitclohexil-,
dipropil- o dineopentil-acetales.

5 En la fórmula XV anterior, R es alquilo C_1-C_3 , alilo
o bencilo. La octahidropirazolo[3,4-g]quinolina de fórmula
10 XV representa un tautómero individual, el 2H-tautómero, y
solamente un diastereoisómero. También se prepara la imagen
en el espejo de XV que está incluida dentro de esta inven-
ción. Basándonos en la analogía con las D-ergolinas, creemos
que el diastereoisómero XV es el isómero con actividad ago-
nista de la dopamina. El racemato trans-dl que contiene el
compuesto XV y su imagen en el espejo, naturalmente es útil
como agonista de la dopamina, aunque la mayor parte de la
actividad deseada reside en uno de sus estereoisómeros com-
ponentes.

15 Los intermediarios descritos en los Esquemas de Reac-
ción I y II, que responden a las siguientes estructuras,
no forman parte de esta invención y están incluidos en soli-
citudes de patente independientes, presentadas con esta mis-
ma fecha:



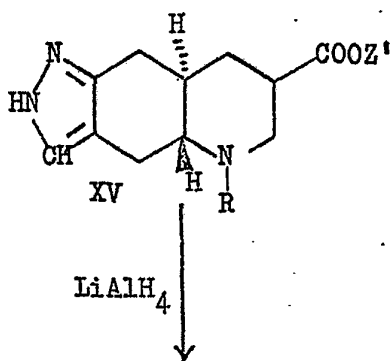
25 donde R es alquilo C_1-C_3 , alilo o bencilo y R^1 es $COOZ'$,
donde Z' es alquilo C_1-C_2 o fenil(alquilo C_1-C_2). Estos com-
puestos intermedios se preparan por los métodos indicados
en dichos Esquemas de Reacción, en la descripción detallada
que se acompaña y en los ejemplos que siguen.

30 Los compuestos de fórmula XV donde R es etilo, alilo

1 o n-propilo pueden prepararse por dos procedimientos dife-
rentes. En primer lugar, la amina, RNH_2 , utilizada en la pre-
paración del compuesto X puede ser etil, n-propil o alil-ami-
na, introduciendo así el grupo directamente. Alternativamen-
5 te, un compuesto de fórmula XV donde R es metilo o bencilo
puede ser transformado en un compuesto donde R es H por eli-
minación del grupo metilo o bencilo mediante reacción con
bromuro de cianógeno. El intermedio 5-ciano-derivado (R es
CN) puede ser escindido reductivamente (cinc más ácido acé-
10 tico) para dar un compuesto donde R es H. Además, el grupo
bencilo puede ser separado por hidrogenación con paladio en
carbón para dar los intermedios donde R es H. La alquilación
de la amina secundaria puede realizarse por reacción con un
haluro de alquilo, RCl , RBr o RI . Alternativamente, el gru-
15 po amino secundario puede hacerse reaccionar con un aldehí-
do, como acetaldehído, acroleína o propionaldehído, en con-
diciones reductoras, con un hidruro metálico (v.g. $NaBH_3CN$) pa-
ra dar un N-etil-, N-alil- o N-n-propil-derivado.

Los agonistas de la dopamina de la invención es decir
20 los compuestos de fórmulas Ia y Ib donde R^1 es CH_2X y X es
 CN , OCH_3 , SCH_3 , SO_2CH_3 o $CONH_2$, se preparan a partir del
compuesto XV de acuerdo con el Esquema de Reacción III si-
guiente:

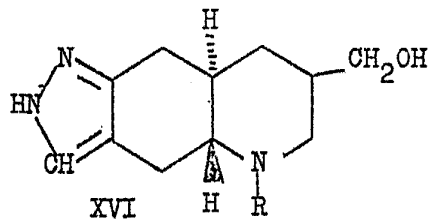
ESQUEMA DE REACCION III



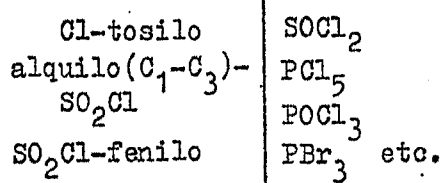
1



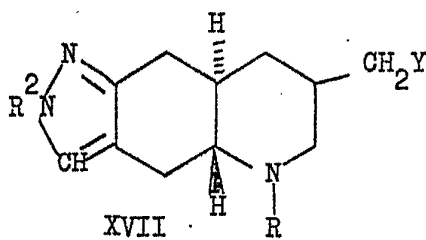
5



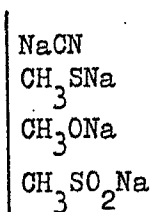
10



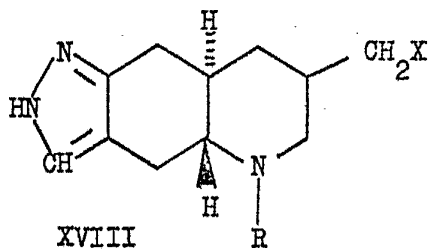
15



20



25



30

1 donde Y es un grupo "saliente": Cl, Br, OSO₂fenilo, O-tosilo o SO₂(alquilo C₁-C₃); R² es H, SO₂-fenilo, tosilo o SO₂(alquilo C₁-C₃) y X es CN, SCH₃, OCH₃ o SO₂CH₃.

5 En el Esquema de Reacción III, como en los anteriores, solamente se ilustra un tautómero, el 2H-tautómero. Además, este 2H-tautómero se presenta como racemato y solamente se ilustra un diastereoisómero, el isómero 4aβ,7β,8α. Naturalmente, también se obtiene el compuesto que es la imagen en el espejo ya que constituye la mitad del material de partida, XV. Los racematos trans-dl de XVIII son útiles como agonistas de la dopamina debido a su contenido en agonista activo. Los racematos intermedios, XV, XVI y XVII, son útiles porque cada uno de ellos contiene un diastereoisómero que puede ser químicamente transformado en un agonista de la dopamina activo.

10 De acuerdo con el Esquema de Reacción III, se reduce un éster trans-dl-5-sustituído-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolin-7-carboxílico con un hidruro metálico como agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio, a una pirazolo[3,4-g]quinolina con un grupo 7-hidroximetilo (XVI). El grupo hidroxilo así producido se sustituye a continuación por un "grupo saliente", es decir, un grupo fácilmente desplazado por un reactivo nucleófilo, como cloro, bromo y ésteres halogenados similares, tosilato
15 (habitualmente p-toluensulfonato), alquilsulfonato y bencenosulfonato, para producir un compuesto de fórmula XVII. Los grupos salientes Cl o Br se introducen por reacción con
20 PCl₃, SOCl₂, PCl₅, POCl₃, PBr₃ y similares y los ésteres sulfónicos por reacción con el correspondiente cloruro de sulfonilo. La reacción del compuesto XVII con metóxido sódico.
25
30

1 sal sódica de metilmercaptano, cianuro sódico, metanosulfi-
nato sódico u otras sales básicas de metanol, metilmercap-
tano, etc, da lugar a la formación de compuestos de fórmulas
5 Ia, Ib, Ic o Id donde X es SCH₃, OCH₃, CN o SO₂CH₃. Estas
condiciones básicas de reacción también sirven para hidroliz-
zar el grupo sulfonilo del anillo de pirazol, si hay alguno,
y producir una mezcla tautomérica XVIII (de la que solamente
se ilustra el 2-tautómero). Los compuestos donde X es CONH₂
10 se preparan por hidratación del correspondiente compuesto
ciano.

La invención es ilustrada además mediante los siguien-
tes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Preparación de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahi-
15 dro-1H(y 2H)-pirazolo[3,4-g]quinolina

Se prepara una mezcla de reacción a partir de 6,3 g
de una mezcla de trans-dl-5-ciano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahi-
dro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 1H-tautómero (prepara-
do por el procedimiento del Ejemplo A), 30.g de cinc en pol-
20 vo, 375 ml de ácido acético y 75 ml de agua. La mezcla de
reacción se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfe-
ra de nitrógeno durante 16 horas, transcurridas las cuales
se filtra y el filtrado se vierte en hielo. La mezcla acuo-
sa resultante se basifica por adición de hidróxido amónico
25 acuoso 14N y la capa alcalina se extrae varias veces con
una mezcla disolvente de cloroformo-isopropanol. Se combinan
los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa sa-
turada de cloruro sódico y se secan. Por evaporación del
30 disolvente se obtiene un residuo constituido por trans-dl-
4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y

1 su 1H-tautómero formado en la reacción anterior. El residuo
se disuelve en 500 ml de metanol al que se agregan 1,9 g
de cianoborohidruro sódico. A continuación se añaden 20 ml
de propionaldehído y la mezcla resultante se agita a la tem-
5 peratura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 28 horas.
Después la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídri-
co acuoso 1N. La capa acuosa se extrae con éter y los extrac-
tos etéreos se desprecian. Después la capa acuosa se basifi-
ca por adición de un exceso de hidróxido amónico acuoso 14N
10 y la capa alcalina resultante se extrae varias veces con
una mezcla disolvente de cloroformo-isopropanol. Se combinan
los extractos orgánicos y los extractos combinados se lavan
con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y des-
pués se secan. Por evaporación del disolvente se obtiene
15 un residuo constituido por trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,
8a,9-octahidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]quinolina formado en
la reacción anterior. Espectro de masas: $M^+ = 219$.

El residuo se disuelve en 100 ml de acetona a ebulli-
ción a la que se agregan gota a gota 5 ml de ácido clorhí-
20 drico acuoso 12N. Se enfría la mezcla y los dihidrocloruros
de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H y 2H-
pirazolo[3,4-g]quinolina así formados se separan por filtra-
ción; rendimiento: 4,6 g, p.f. 250-257°C.

Análisis:

25 Calculado : C, 53,43; H, 7,93; N, 14,38; Cl, 24,26
Encontrado: C, 53,15; H, 7,91; N, 14,47; Cl, 24,33

EJEMPLO 2

Preparación de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octa-
hidro-1H(y 2H)-pirazolo[3,4-g]quinolina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se hacen

1 reaccionar 1,2 g de una mezcla de trans-dl-5-ciano-4,4a,5,-
6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 1H-
tautómero con cinc en polvo y ácido acético para formar una
mezcla de trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo
5 [3,4-g]quinolina y su 1H-tautómero que se aísla como un re-
siduo. Este residuo se disuelve en 50 ml de DMF a los que
se agregan 1,7 g de carbonato potásico. A continuación se
añaden 0,6 ml de yoduro de n-propilo y la mezcla resultante
se agita a la temperatura ambiente durante unas 4 horas en
10 atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con
agua y la mezcla acuosa resultante se extrae varias veces
con acetato de etilo. Se combinan los extractos en acetato
de etilo y los extractos combinados se lavan sucesivamente
con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico
15 y después se secan. Por evaporación del acetato de etilo se
obtiene un residuo formado por trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,-
6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 1H-
tautómero que se purifica por cromatografía sobre 30 g de
florisil, empleando como eluyente cloroformo con cantidades
20 crecientes (2-10 %) de metanol. Se combinan las fracciones
para las que se demuestra por cromatografía en capa fina que
contienen trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-
2H y 1H-pirazolo[3,4-g]quinolina y los extractos combinados
se evaporan a sequedad para dar 0,28 g de trans-dl-5-n-pro-
25 pil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina
y su 1H-tautómero. El residuo se disuelve en etanol al que
se agregan 0,16 ml de ácido clorhídrico acuoso 12N, forman-
do así los dihidrocloruros de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,-
7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 1H-tau-
30 tómero. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el con-

1 centrado se diluye con éter. Cristaliza una mezcla de dihidrocloruros de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]quinolina que se separa por filtración, p.f. 276-278°C.

5

EJEMPLO 3

Preparación de trans-dl-5-n-propil-7-metilmercaptometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo[3,4-g]quinolina

10

15

20

25

30

Se prepara una suspensión de 1 milimol de trans-dl-5-n-propil-7-hidroximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]quinolina en 100 ml de piridina. Se agrega 1 ml de cloruro de metanosulfonilo (cloruro de mesilo) y la mezcla resultante se deja durante la noche a la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con hidróxido amónico acuoso diluido y la capa alcalina resultante se extrae varias veces con cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos y los extractos combinados se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secan. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo sólido. Una solución clorofórmica del residuo se cromatografía sobre 30 g de florisil, empleando como eluyente cloroformo con cantidades crecientes (1-2 %) de metanol. Se combinan las fracciones para las que se demuestra por cromatografía en capa fina que contienen trans-dl-2-metanosulfonil-5-n-propil-7-mesiloximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y se separa el disolvente por evaporación. Después de recristalizada en éter, la trans-dl-2-metanosulfonil-5-n-propil-7-mesiloximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina funde a 152-154°C.

Análisis:

1

Calculado : C, 47,39; H, 6,71; N, 10,36; S, 15,81

Encontrado: C, 47,60; H, 6,71; N, 10,32; S, 15,69

5

Se obtiene una segunda fracción de la cromatografía que, por espectro de RMN, se demuestra que es una mezcla 2:1 de trans-dl-5-n-propil-7-mesiloximetil-2-metanosulfonil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y su 1-metanosulfonil-1H-isómero.

10

15

20

25

30

Se disuelve 1 g de metilmercaptano en 40 ml de dimetilformamida. La solución se enfría en un baño de agua de hielo. Se agrega poco a poco alrededor de 1 g de hidruro sódico (como suspensión al 50 % en aceite mineral). Se retira el baño refrigerante y se agrega una solución que contiene 0,4 g de trans-dl-2-metanosulfonil-5-n-propil-7-mesiloximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina con algo de trans-dl-1-metanosulfonil-5-n-propil-7-mesiloximetil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H-pirazolo[5,4-g]quinolina en 10 ml de dimetilformamida preparada anteriormente. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante unas 5 horas y después se diluye con agua. La mezcla acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se separan y combinan. Los extractos combinados se lavan con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secan. Por evaporación del disolvente se obtiene un residuo oleoso constituido por trans-dl-5-n-propil-7-metilmercaptometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]quinolina; rendimiento: 0,17 g. El residuo se disuelve en etanol y se intenta preparar el hidrocloreuro y el oxalato. Inicialmente ninguna de las dos sales es cristalina. Entonces se recuperan las bases libres del oxalato no cristalino

1 disolviendo el oxalato en agua, agregando una base y extra-
yendo la mezcla con éter. Por evaporación del éter crista-
lizan la trans-dl-5-n-propil-7-metilmercaptometil-4,4a,5,6,-
5 7,8,8a,9-octahidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]quinolinas así
purificadas, p.f. 175-177°C, rendimiento: 40 mg.

Análisis:

Calculado : C, 64,47; H, 9,02; N, 15,04; S, 11,47

Encontrado: C, 64,47; H, 8,96; N, 15,09; S, 11,29.

10 La mezcla tautomérica de bases libres así purificada
se disuelve en etanol y se agrega un exceso de ácido clor-
hídrico 12N. Se separan los constituyentes volátiles por
evaporación y el residuo resultante constituido por los
correspondientes dihidrocloruros cristaliza en una mezcla
disolvente de acetona-metanol.

15 Análisis:

Calculado : C, 51,13; H, 7,72; N, 11,93; Cl, 20,10; S, 9,10

Encontrado: C, 50,89; H, 7,57; N, 12,15; Cl, 20,18; S, 9,31

EJEMPLO 4

20 Preparación de trans-dl-5-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-
1H(y 2H)pirazolo[3,4-g]quinolina

25 Se disuelven 46,5 g de la mezcla de isómeros que con-
tiene alrededor de 60 % de 6-benzoiloxi-3,4,5,6,7,8-hexahi-
dro-1H-quinolin-2-ona y 40 % del 3,4,4a,5,6,7-hexahidro-isó-
mero en 400 ml de tetrahidrofurano (THF). Se agregan 80 ml
de yoduro de metilo y la mezcla resultante se enfría en un
baño de agua de hielo. Se añaden poco a poco 9,6 g de hi-
druro sódico (como suspensión al 50 % en aceite mineral).
30 Cuando se ha agregado la totalidad de la suspensión de hi-
druro sódico, se retira el baño refrigerante y la mezcla
de reacción se agita a la temperatura ambiente en atmósfera

1 de nitrógeno durante 4 horas aproximadamente. Después se di-
luye la mezcla de reacción con agua y la mezcla acuosa se
extrae bien con cloroformo. Se combinan los extractos clo-
5 rofórmicos, se lavan con una solución acuosa saturada de
cloruro sódico y después se secan. El cloroformo se separa
por evaporación a sequedad a vacío dando un residuo en for-
ma de aceite naranja que pesa 47,3 g. Por cristalización del
residuo en una mezcla disolvente de éter-hexano se obtienen
10 cristales de 1-metil-6-benzoiloxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-2-
(1H)-quinolinona y el correspondiente 3,4,4a,5,6,7-hexahi-
dro-isómero.

Análisis:

Calculado : C, 71,56; H, 6,71; N, 4,91

Encontrado: C, 71,33; H, 6,90; N, 4,67

15 En 800 ml. de tetrahidrofurano se disuelven 47,3 g
de la mezcla antes obtenida de 1-metil-6-benzoiloxi-3,4,5,-
6,7,8-hexahidro-2(1H)-quinolinona y el correspondiente 3,4,-
4a,5,6,7-hexahidro-isómero y la solución se enfría a unos
0°C. Se agregan poco a poco 20 g de hidruro de litio y alu-
20 minio y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante
4 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla de
reacción y el exceso de hidruro de litio y aluminio se des-
truye por adición de acetato de etilo. Después se añade hi-
dróxido sódico al 10 % y la mezcla se diluye con agua para
25 descomponer cualquier organometálico presente. La mezcla
acuosa se extrae varias veces con una mezcla disolvente de
cloroformo-isopropanol. Se combinan los extractos orgánicos
y los extractos combinados se lavan con una solución acuosa
saturada de cloruro sódico y después se secan. Por evapora-
30 ción del disolvente se obtiene como residuo una mezcla de

1 las enaminas - 1-metil-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-
quinolina y 1-metil-6-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidroqui-
nolina - formadas en la reacción anterior. (La reducción con
5 hidruro de litio y aluminio sirve para separar el grupo ben-
zoílo de C-6 como radical alcohol bencílico, dejando un
grupo hidroxilo libre en esa posición). El residuo anterior,
sin más purificación, se disuelve en unos 300 ml de éter y
la solución etérea se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso
10 formando así el hidroccloruro de la mezcla de enaminas. El
éter se separa por decantación y el residuo se disuelve en
una mezcla de 200 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol.
Esta solución se enfría en un baño de agua de hielo. Se agre-
gan 12 g de cianoborohidruro sódico agitando y enfriando.
15 Cuando se ha agregado la totalidad del cianoborohidruro, la
mezcla de reacción se agita durante otros 60 minutos y des-
pués se vierte sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídri-
co acuoso 1N. La solución acuosa ácida se extrae con cloro-
formo y el extracto clorofórmico se despreja. Después la
20 solución se basifica con solución acuosa de hidróxido amóni-
co 14N. La trans-dl-1-metil-6-hidroxi-decahidroquinolina for-
mada en la reacción anterior, que es insoluble en el medio
alcalino, se separa y se extrae varias veces con una mezcla
disolvente de cloroformo-isopropanol. Los extractos combina-
dos se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro só-
25 dico y después se secan. Por evaporación del disolvente se
obtienen 15 g de trans-dl-1-metil-6-hidroxi-decahidroquino-
lina.

30 Se disuelven 15 g de trans-dl-1-metil-6-hidroxi-decahi-
droquinolina en 250 ml de ácido sulfúrico acuoso 6N. La so-
lución se enfría en un baño de agua de hielo. Se añade gota

1 a gota y agitando una solución de 9 g de trióxido de cromo
en 60 ml de ácido sulfúrico acuoso 5N, a lo largo de 10 mi-
5 nutos. Se retira el baño refrigerante y la mezcla de reac-
ción se agita durante 60 minutos más a la temperatura am-
biente. El exceso de agente oxidante se descompone agregan-
do isopropanol a la mezcla de reacción. A continuación la
mezcla de reacción se vierte sobre hielo y la solución acuo-
sa ácida se basifica con hidróxido amónico acuoso 14N. La
10 trans-dl-1-metil-6-oxodecahidroquinolina así formada, que
es insoluble en la capa alcalina, se separa y se extrae va-
rias veces con una mezcla de cloroformo e isopropanol. Se
combinan los extractos, se lavan con una solución acuosa
saturada de cloruro sódico y después se secan. Por evapora-
15 ción del disolvente a vacío se obtiene trans-dl-1-metil-6-
oxodecahidroquinolina que hierve a 105-116°C/6 torr; ren-
dimiento: 7,7 g (45 %).

Se prepara una mezcla de reacción a partir de 7,7 g
de trans-dl-1-metil-6-oxodecahidroquinolina, 36 g del dime-
20 tilacetal de dimetilformamida y 250 ml de benceno. Se sepa-
ra el benceno por destilación a la presión atmosférica ba-
jo nitrógeno hasta aproximadamente la mitad del volumen
original (1,25 horas). Después se agrega benceno suficien-
te para restablecer el volumen original y se repite este
25 proceso cuatro veces. Finalmente se separa todo el benceno
por evaporación a vacío y el residuo resultante se disuelve
en 100 g de dimetilacetal de dimetilformamida. Esta solu-
ción se calienta a la temperatura de reflujo bajo nitróge-
no durante 20 horas. Después la mezcla de reacción se evapo-
30 ra a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se cro-
matografía sobre 150 g de florisil, empleando como eluyente

1 dicloruro de metileno con cantidades crecientes (1-5 %) de
metanol. Se combinan las fracciones para las que se demues-
tra por cromatografía en capa fina que contienen sustancias
similares. La tercera sustancia que eluye es un sólido ama-
5 rillo (peso: 3 g). Este sólido se calienta con 100 ml de
éter y se filtra la solución resultante. Por concentración
del filtrado a unos 50 ml se obtienen 590 mg de cristales
de trans-dl-1-metil-6-oxo-7-dimetilaminometilendecahidro-
quinolina que funde a 107-109°C.

10 Análisis:

Calculado : C, 70,23; H, 9,97; N, 12,60

Encontrado: C, 70,17; H, 9,74; N, 12,87

Se prepara una solución disolviendo 175 mg de trans-
dl-1-metil-6-oxo-7-dimetilaminometilendecahidroquinolina
15 en 10 ml de metanol. Se agregan 0,05 ml de hidrato de hi-
drazina y la mezcla de reacción resultante se agita a la
temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante
4,5 días. Los constituyentes volátiles se separan por eva-
poración. Una solución clorofórmica del residuo se cromatografía
20 sobre 25 g de florisil, empleando como eluyente
cloroformo con cantidades crecientes (2-15 %) de metanol.
Se combinan las fracciones para las que se demuestra por
cromatografía en capa fina que contienen una sustancia que
se mueve cerca del origen y es diferente de la sustancia
25 de partida y se separa el disolvente de las fracciones com-
binadas por evaporación. La trans-dl-5-metil-4,4a,5,6,7,8.-
8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo[3,4-g]quinolina en forma
de base libre da un ion molecular (M^+) a 191 por espectros-
copia de masas.

30 El residuo resultante se disuelve en etanol y se aña-

1 den 2 ml de ácido clorhídrico 1N. La solución ácida se evapora a sequedad. Cristalizando el residuo en etanol se obtiene una mezcla tautomérica que contiene los dihidrocloruros de trans-dl-5-metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g]quinolina que funden a 268-270°C con descomposición; rendimiento: 140 mg.

5 **Análisis:**

Calculado : C, 50,01; H, 7,25; N, 15,90; Cl, 26,84

Encontrado: C, 49,82; H, 7,08; N, 15,66; Cl, 26,80.

10 EJEMPLO 5

Preparación de trans-dl-5-alil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g]quinolina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo A, se disuelven 65 g de 4-benzoiloxiciclohexanona, 38 ml de pirrolidina y algunos cristales de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 1000 ml de ciclohexano. La mezcla resultante se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno empleando un separador de agua Dean-Stark durante media hora aproximadamente. Después se enfría la mezcla y los disolventes se separan por evaporación a vacío. El residuo, que contiene la pirrolidinenamina de 4-benzoiloxiciclohexanona, se mezcla con 53 g de acrilamida en 1000 ml de dioxano. La mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 día aproximadamente, después de lo cual se enfría y se separan por evaporación las sustancias volátiles. El residuo resultante se diluye con agua y la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. Se separa el extracto en acetato de etilo, se lava con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca. Por evaporación del disolvente se obtiene una mezcla de

20

25

30

1 6-benzoiloxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-1H-quinolin-2-ona y el correspondiente 3,4,4a,5,6,7-hexahidro-derivado.

5 La mezcla anterior se disuelve en una combinación de 250 ml de tetrahidrofurano y 250 ml de dimetilformamida. Se agregan 12 g de hidruro sódico en forma de suspensión al 50 % en aceite mineral y la mezcla se agita para formar por completo la sal sódica de la quinolin-2-ona. A continuación se agregan 30 g de bromuro de alilo en solución en 75 ml de tetrahidrofurano y la mezcla resultante se agita durante 10 24 horas. La temperatura de la mezcla de reacción asciende rápidamente y se refrigera externamente. Una vez completada la reacción, se diluye la mezcla con agua y la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo. Se separa el extracto en acetato de etilo, se lava con agua y con una solución 15 acuosa saturada de cloruro sódico y después se seca. Por evaporación del disolvente se obtiene una mezcla de 1-alil-6-benzoiloxi-3,4,5,6,7,8-hexahidro-1H-quinolin-2-ona y el correspondiente 3,4,4a,5,6,7-hexahidro-derivado.

20 El N-alil-derivado así preparado se disuelve en 750 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfría en un baño de agua de hielo. Se agregan poco a poco 20 g de hidruro de litio y aluminio. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas aproximadamente. 25 Después la mezcla de reacción se enfría en un baño de agua de hielo y el exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone por adición de acetato de etilo. Se agrega hidróxido sódico acuoso al 10 % para descomponer cualquier compuesto organometálico presente y la mezcla así tratada se diluye con agua. Después la mezcla acuosa se extrae varias veces 30

1 ces con cloroformo y se combinan los extractos clorofórmicos.
Los extractos combinados se lavan con una solución acuosa
5 saturada de cloruro sódico y se secan. Por evaporación del
disolvente se obtiene un residuo constituido por una mezcla
de 1-alil-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroquinolina y su
isómero 1,2,3,4,4a,5,6,7-octahidro. El residuo se disuelve
en 700 ml de éter y la solución etérea se satura con cloruro
de hidrógeno gaseoso anhidro. Precipita el hidrocioruro de
10 la mezcla de octahidroquinolinas, que es insoluble en éter y
se separa el éter por decantación. El hidrocioruro se disuel-
ve en una mezcla de 100 ml de metanol y 300 ml de tetrahidro-
furano. Esta solución se enfría en un baño de agua de hielo.
Se agregan poco a poco 20 g de cianoborohidruro sódico mien-
tras se enfría la mezcla de reacción. Una vez completada la
15 adición, se separa el baño refrigerante. La mezcla de reac-
ción se agita a la temperatura ambiente durante una hora
aproximadamente y después se diluye con una solución acuo-
sa saturada de bicarbonato sódico. La capa alcalina se ex-
trae varias veces con cloroformo. Los extractos clorofórmi-
cos se combinan y los extractos combinados se lavan con una
20 solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se se-
can. Por evaporación del disolvente se obtienen alrededor
de 12,8 g de trans-dl-1-alil-6-hidroxidecahidroquinolina.

25 La trans-dl-1-alil-6-hidroxidecahidroquinolina así
preparada se disuelve en 500 ml de dicloruro de metileno al
que se han agregado 8,2 g de acetato sódico. A continuación
se añaden 21,6 g de hidrocioruro de piridina/trióxido de
cromo. La mezcla de reacción se agita durante 7,5 horas en
atmósfera de nitrógeno y a la temperatura ambiente y después
30 se filtra. El filtrado se concentra a vacío. Por cromatogra-

1 fía del filtrado sobre 150 g de florisil, empleando como elu-
yente cloroformo con cantidades crecientes (1-5 %) de metanol.
se obtienen 3,2 g de la trans-dl-1-alil-6-oxodecahidroquino-
lina formada en la reacción anterior. El 6-oxo-derivado se
5 disuelve en tolueno y se añaden 25 ml de dimetilacetal de
dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a la tem-
peratura de reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 ho-
ras, transcurridas las cuales se enfría y el disolvente se
separa por evaporación. El residuo resultante se cromatogra-
10 fía sobre 150 g de florisil, empleando como eluyente clo-
roformo con cantidades crecientes (2-20 %) de metanol. Se
reunen las fracciones para las que se demuestra por cromatografía
en capa fina que contienen la trans-dl-1-alil-6-oxo-7-
dimetilaminometilendecahidroquinolina deseada formada en la
15 reacción anterior y, por evaporación del disolvente, se ob-
tienen 1,3 g del producto deseado. Este material se disuelve
en 75 ml de metanol al que se agregan 0,5 ml de hidrato de
hidrazina. La mezcla de reacción se agita a la temperatura
ambiente durante unas 20 horas, transcurridas las cuales se
20 separan por evaporación a vacío las sustancias volátiles.
Una solución en cloroformo del residuo se cromatografía so-
bre 35 g de florisil, empleando como eluyente cloroformo con
cantidades crecientes (2-4 %) de metanol. Se combinan las
fracciones para las que se demuestra por cromatografía en
25 capa fina que contienen la trans-dl-5-alil-4,4a,5,6,7,8,8a,-
9-octahidro-2H-pirazolo[3,4-g]quinolina y 1H-tautómero y
se separa el disolvente por evaporación a vacío. La espec-
troscopía de masas del residuo da un ion molecular a 217.
30 El residuo, que pesa 0,55 g, se disuelve en 75 ml de aceto-
na y la solución acetónica se calienta a reflujo. Se agre-

1 gan gota a gota 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 12N. Se
deja enfriar la mezcla de reacción. El dihidrocloruro de
trans-dl-5-alil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-2H(y 1H)-pira-
zolo[3,4-g]quinolina así preparado funde alrededor de 215°C
5 con descomposición; peso: 495 mg.

Análisis:

Calculado : C, 53,80; H, 7,29; N, 1,48; Cl, 24,43

Encontrado: C, 53,52; H, 7,13; N, 1,65; Cl, 24,17.

10 Como evidencia de la utilidad de los compuestos de
fórmulas Ia y Ib, se ha hallado que afectan al comportamien-
to de giro de ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina en un
procedimiento de ensayo diseñado para descubrir los compues-
tos útiles para el tratamiento del parkinsonismo. En este
ensayo, se emplean las ratas con lesiones nigroestriatales
15 preparadas por el procedimiento de Ungerstedt y Arbutnott,
Brain Res, 24, 485 (1970). Los compuestos con actividad ago-
nista de la dopamina hacen que las ratas giren en círculos
contralaterales al lado de la lesión. Después de un periodo
de latencia, que varía de un compuesto a otro, se cuenta
20 el número de vueltas durante un periodo de 15 minutos.

Los resultados obtenidos en los ensayos de compues-
tos representativos de fórmulas Ia y Ib en el ensayo de gi-
ro de las ratas se encuentran en la Tabla I. Los compues-
tos se disuelven en agua y la solución acuosa se inyecta a
25 la rata por vía intraperitoneal a unas dosis de 1 mg/kg y
100 mcg/kg. En la tabla, la columna 1 contiene el nombre
del compuesto, la columna 2, el porcentaje de animales ensa-
yados que presentan el comportamiento de giro y la columna
3, el número medio de vueltas observado en los primeros 15
30 minutos después de terminado el periodo de latencia.

TABLA I

Nombre del compuesto,	% de ratas que presen tan comportamiento de giro		Número medio de vueltas/rata	
	1 mg/kg	100 mcg/kg	1 mg/kg	100 mcg/kg
dihidrocloruro de trans-dl- 5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9- octahidro-1H y 2H-pirazolo [3,4-g]quinolina	100	75	80	65
dihidrocloruro de trans-dl-5- n-propil-7-metilmercaptome- til-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octa- hidro-1H y 2H-pirazolo[3,4-g]. quinolina	100	50	81	67
dihidrocloruro de 3-trans-dl-5- ahil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro- 1H y 2H-pirazolo[3,4-g]qui- nolina	100	0	165	0

Los compuestos de fórmulas Ia y Ib también son útiles como inhibidores de la prolactina y como tales pueden emplearse en el tratamiento de la lactación inadecuada como lactación post-parto y galactorrea. Como prueba de su utilidad en el tratamiento de las condiciones en las que es conveniente reducir el nivel de prolactina, se ha demostrado que los compuestos de fórmula Ia y Ib inhiben la prolactina de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Unas ratas macho adultas de la variedad Sprague-Dawley, con un peso de unos 200 g cada una, se alojan en un recinto de aire acondicionado con iluminación controlada (luces desde las 6 de la mañana a las 8 de la tarde) y se alimentan con pienso de laboratorio y agua ad libitum. Cada rata recibe una inyección intraperitoneal de 2,0 mg de reserpina en suspensión acuosa, 18 horas antes de la administración del fármaco a ensayar. El objeto de la reserpina es mantener unos niveles de prolactina uniformemente elevados. Los compuestos bajo ensayo se disuelven en etanol al 1: % y se

1 inyectan intraperitonealmente a dosis de 50 mcg/kg y 0,5 y
5 mg/kg. Cada compuesto se administra a cada una de las do-
sis a un grupo de 10 ratas y un grupo de control de 10 machos
intactos recibe una cantidad equivalente de etanol al 10 %.
5 Una hora después del tratamiento, todas las ratas son sacri-
ficadas por decapitación y se analizan partes alícuotas de
150 µl de suero para determinar la prolactina.

10 La diferencia entre el nivel de prolactina en las ra-
tas tratadas y el nivel de prolactina en las ratas de con-
trol, dividida por el nivel de prolactina de las ratas de
control, dá el porcentaje de inhibición de la secreción de
prolactina atribuible a los compuestos de fórmulas Ia y Ib.
Estos porcentajes de inhibición se encuentran en la siguien-
te Tabla II. En la tabla, la columna 1 contiene el nombre
15 del compuesto y las columnas 2, 3 y 4 el porcentaje de inhi-
bición de la prolactina a unas dosis de 50 mcg/kg y 0,5 y
5 mg/kg.

TABLA II

Nombre del compuesto	Porcentaje de inhibición de la prolac- tina a la dosis dada		
	50 mcg/kg	0,5 mg/kg	5 mg/kg
dihidrocloruro de trans-dl-5- n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a,9- octahidro-1H(y 2H)-pirazo- lo[3,4-g]quinolina	61	-	91
25 dihidrocloruro de trans-dl-5- metil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-oc- tahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g]quinolina	-	42	84
trans-dl-5-n-propil-7-metil- mercaptometil-4,4a,5,6,7,- 8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)- pirazolo[3,4-g]quinolina	-	48	73

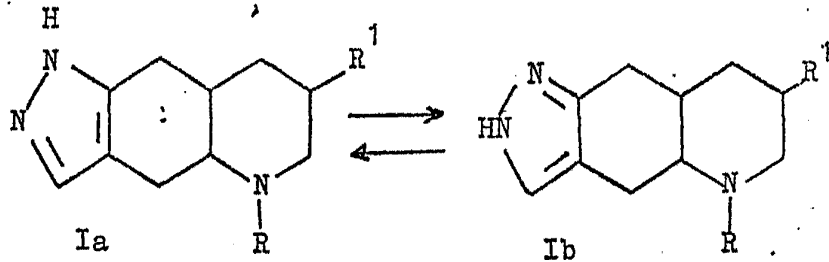
30 Cuando se utilizan los compuestos de fórmulas Ia y Ib

1 para inhibir la secreción de prolactina o para tratar el sín-
drome de Parkinson o para otra acción farmacológica, se admi-
nistra un compuesto de fórmula Ia o Ib o una sal del mismo
con un ácido farmacéuticamente aceptable al sujeto que pade-
5 ce parkinsonismo o necesita que se reduzca su nivel de prolac-
tina, en cantidad eficaz para tratar el parkinsonismo o redu-
cir la prolactina. Se prefiere la vía de administración oral.
Si se utiliza la administración parenteral, la inyección se
realiza preferiblemente por vía subcutánea empleando una for-
mulación farmacéutica adecuada. Son igualmente eficaces otras
10 formas de administración parenteral como intraperitoneal, in-
tramuscular o intravenosa. Especialmente en el caso de la ad-
ministración intravenosa o intramuscular, se utiliza una sal
farmacéuticamente aceptable soluble en agua. Para la adminis-
tración oral, el compuesto en forma de base libre o en forma
15 de una sal también puede mezclarse con los excipientes farma-
céuticos habituales e introducirse en cápsulas de gelatina
telescopicas vacías o comprimirse en tabletas. La dosis oral
oscila aproximadamente entre 0,01 y 10 mg/kg del peso del ma-
mífero y la dosis parenteral oscila aproximadamente entre
20 0,0025 y 2,5 mg/kg. Unas dosis intraperioteneales de 10-100 mg/
kg de dihidrocloruro de trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,8,8a-
9-octahidro-1H(y 2H)-pírazolo [3,4-g]quinolina no produjeron
ninguna muerte pero unas dosis de 300 mg/kg fueron fatales,
25 indicando que la DL₅₀ está comprendida entre 200 y 300 mg/kg.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de octahidro pirazolo [3,4-g] quinolinas de fórmulas generales



donde

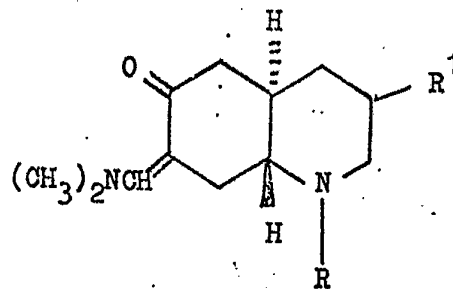
R es alquilo C_1-C_3 o alilo;

R^1 es H o CH_2X , donde X es OCH_3 , SCH_3 , CN, SO_2CH_3 o $CONH_2$ y

sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del mismo;

cuyo procedimiento comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



donde

R es H, CN, alquilo C_1-C_3 o alilo;

R^1 es H, COOH, $-C(=O)-O$ (alquilo C_1-C_2), $-C(=O)-O$ (alquil C_1-C_2) sustituido fenilo;

con hidrato de hidrazina;

1 b) cuando R es CN, hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con cinc y ácido acético;

 c) someter el producto de las etapas anteriores, don
5 de R es H, a reacción de alquilación;

 d) hacer reaccionar el producto de cualquiera de las etapas anteriores con un hidruro metálico para obtener un compuesto de fórmula I donde R^1 es CH_2-OH ;

 e) transformar el resto R^1 del producto de la etapa anterior en un resto R^1 que es CH_2-Y donde Y es Cl, Br, OSO_2 fenilo, O-tosilo u OSO_2 -(alquilo C_1-C_3), seguido de
10 reacción con NaX' , siendo $X' = X$ excepto $-CONH_2$;

 f) si se desea, y cuando X es CN someter el producto de la etapa anterior a reacción de hidrólisis.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R^1 es H.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,-
8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g] quinolina, el
20 producto de partida de la etapa a) es trans-dl-1-ciano-6-oxo-7-dimetilaminometilendecahidroquinolina, se realiza la etapa b) y la etapa c) se realiza por reacción con propionaldehído y cianoborohidruro sódico.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es trans-dl-5-n-propil-4,4a,5,6,7,-
25 8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g] quinolina, el producto de partida de la etapa a) es trans-dl-1-ciano-6-oxo-7-dimetilaminometilendecahidroquinolina se realiza la etapa b) y la etapa c) se realiza por reacción con yoduro de n-propilo.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

1 de el producto obtenido es trans-dl-5-n-propil-7-metilmer-
captometil-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo
[3,4-g] quinolina, el producto de partida de la etapa a)
5 es trans-dl-1-n-propil-3-etoxicarbonil-6-oxo-7-dimetil-
aminometilendecahidroquinolina, el hidruro metálico de la
etapa d) es LiAlH_4 , la etapa c) se realiza por reacción con
cloruro de metanosulfonilo y seguido de reacción con metil-
mercaptano.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1 don-
10 de el producto obtenido es trans-dl-5-metil-4,4a,5,6,7,8,-
8a,9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g] quinolina y el pro-
ducto de partida de la etapa a) es trans-dl-1-metil-6-oxo-
7-dimetilaminometilendecahidroquinolina.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
15 de el producto obtenido es trans-dl-5-alil-4,4a,5,6,7,8,8a,-
9-octahidro-1H(y 2H)-pirazolo [3,4-g] quinolina, y el pro-
ducto de partida de la etapa a) es trans-dl-1-alil-6-oxo-
7-dimetilaminometilendecahidroquinolina.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el que
20 ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE OCTAHIDRO PIRAZOLO
[3,4-g] QUINOLINAS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de treinta y nueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 de Junio de 1979
BERNARDO UNGRIA
P.P.

