



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 471/04
A 61 K 31/47

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

FASCICULE DU BREVET A5

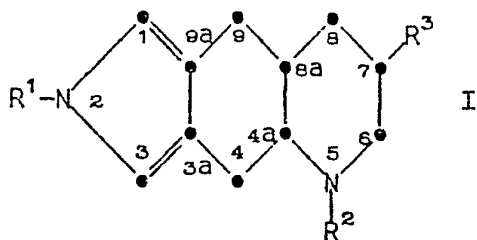
11

641 801

<p>21 Numéro de la demande: 6061/79</p> <p>22 Date de dépôt: 28.06.1979</p> <p>30 Priorité(s): 22.01.1979 US 005062 19.04.1979 US 031642</p> <p>24 Brevet délivré le: 15.03.1984</p> <p>45 Fascicule du brevet publié le: 15.03.1984</p>	<p>73 Titulaire(s): Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)</p> <p>72 Inventeur(s): Nicholas James Bach, Indianapolis/IN (US) Edmund Carl Kornfeld, Indianapolis/IN (US)</p> <p>74 Mandataire: E. Blum & Co., Zürich</p>
--	--

54 Octahydro-2H-pyrrolo(3,4-g)quinoléines.

57 On décrit et revendique des octahydro-2H-pyrrolo [3,4-g]-quinoléines de formule générale

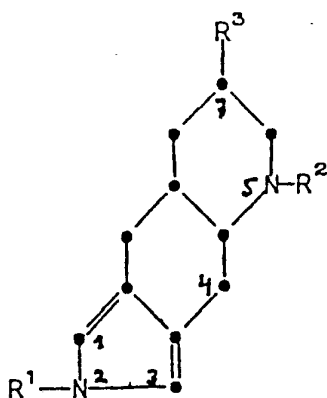


dans laquelle R¹ est H ou un groupement alkyle en C₁-C₃; R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle; et R³ est H ou CH₂X où X est CN, CONH₂, SCH₃, SO₂CH₃ ou OCH₃; et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

Ces composés ont une utilité thérapeutique, en particulier pour traiter le parkinsonisme et pour inhiber la sécrétion de prolactine.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale



dans laquelle

R¹ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyl en C₁-C₃;

R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle; et

R³ est H ou CH₂X où X est CN, CONH₂, SCH₃, SO₂CH₃ ou OCH₃; et

ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé selon la revendication 1, où R¹ est H, R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ et R³ est H.

3. trans-dl-5-n-Propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine selon la revendication 1.

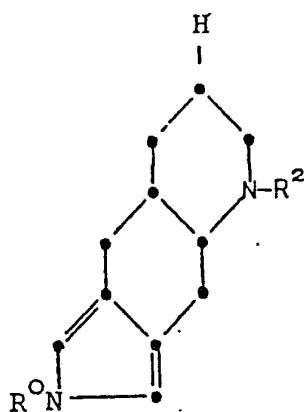
4. trans-dl-5-Méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine selon la revendication 1.

5. trans-dl-5n-Propyl-7-méthylmercaptométhyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine selon la revendication 1.

6. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5, destiné pour inhiber la sécrétion de prolactine chez un mammifère.

7. Composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5, destiné pour traiter le parkinsonisme chez un mammifère.

8. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de formule I où R¹ et R³ représentent de l'hydrogène, R² ayant la signification donnée, et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on soumet un composé de formule

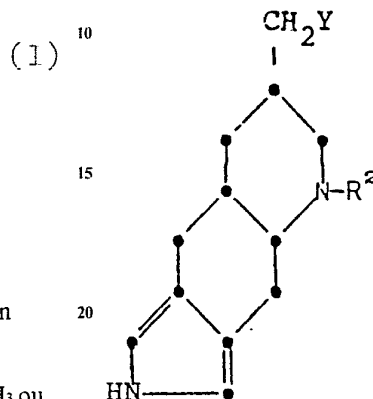


dans laquelle R⁰ est un groupe (alkyle en C₁ à C₃)-CO-, à une hydrolyse avec une base.

9. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de formule I où R¹ représente un alkyle en C₁ à C₃, R² est de l'hydrogène, et R³ a la signification donnée, et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on exécute le procédé de la revendication

8 et qu'on alkyle l'atome d'azote en position 2 par réaction avec un halogénure d'alkyle en C₁ à C₃.

10. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de formule I où R¹ est de l'hydrogène, R³ est -CH₂X où X est CN, SCH₃, SO₂CH₃ ou OCH₃, R² ayant la signification donnée, et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule



(Ie)

dans laquelle Y est Cl, Br, OSO₂phényle, O-tosyle ou -SO₂-(alkyle en C₁ à C₃), avec, respectivement, le cyanure de sodium, le méthylmercaptan sodique, le méthanesulfinate de sodium ou le méthylate de sodium.

11. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de formule I où R¹ est un alkyle en C₁ à C₃, R² et R³ ayant la signification donnée à la revendication 10, et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on exécute le procédé de la revendication 10 et qu'on alkyle l'atome d'azote en position 2 par réaction

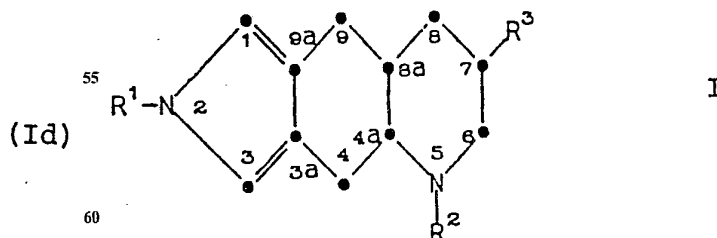
avec un halogénure d'alkyle en C₁ à C₃.
12. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de formule I où R³ est CH₂CONH₂, R¹ et R² ayant la signification donnée, et de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on soumet

un composé de formule I où R³ est CH₂CN, à une hydratation.

13. Composition pharmaceutique comprenant un support

et, comme ingrédient actif, un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 5.

Cette invention fournit des trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléines 5 et, éventuellement 7-substituées ayant la formule développée suivante



(Id)

I

dans laquelle

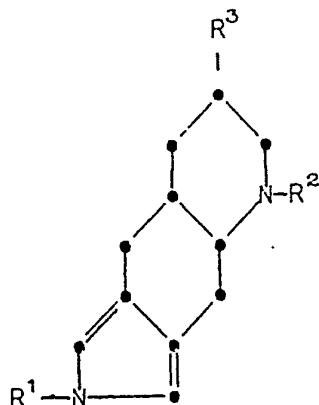
R¹ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₃;

R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle;

R³ est H ou CH₂X où X est CN, CONH₂, SO₂CH₃, SCH₃ ou OCH₃; et

leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

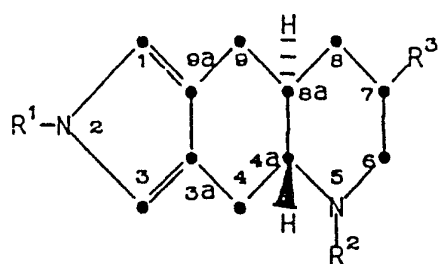
On peut préparer les composés de formule I en faisant réagir un composé de formule



dans laquelle

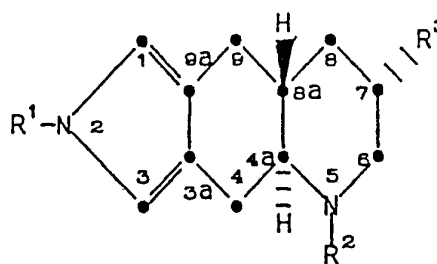
R¹ est un groupement (alkyl en C₁-C₃)-CO;

R² est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle;



Ia

et



Ib

En outre, l'introduction d'un substituant en C₇ (R³ est autre que H) crée un nouveau centre asymétrique et les composés de cette formule existent sous forme de 4 stéréoisomères constituant deux paires racémiques. Les modes opératoires de synthèse décrits ici fournissent un sel racémique prédominant comprenant l'isomère 4aβ, 7β, 8aα et son antipode optique, l'isomère 4aα, 7α, 8aβ. Le dédoublement de ce racémique en ses composants diastéréoisomères peut facilement être effectué par des procédés connus dans le domaine. Indépendamment de la structure attribuée à l'heure actuelle à un isomère ou un racémique donné, cette invention fournit des composés de formule précédente ayant une activité dopaminergique, sous forme pure en tant que seul diastéréoisomère ou mélangés avec un ou plusieurs diastéréoisomères moins actifs ou même inactifs.

Dans les formules précédentes, l'expression «alkyle en C₁-C₃» comprend les groupements méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

Les sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables de cette invention comprennent les sels dérivés d'acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide nitreux, l'acide phosphoreux, etc., ainsi que les sels dérivés des acides organiques non toxiques comme les acides mono et dicarboxyliques aliphatiques, les acides phénylalanoniques, les acides hydroxy-alcanoniques et alcanedioïques, les acides aromatiques, les acides sulfoniques aliphatiques et aromatiques. De tels sels pharmaceutiquement acceptables comprennent donc les sulfate,

R³ est H ou CH₂Y;

Y est Cl, Br, OSO₂phényle, O-tosyle ou SO₂-alkyle en C₁-C₃; avec une base pour obtenir les composés de formule I dans laquelle R₁ est H;

5 puis éventuellement à faire réagir avec un halogénure d'alkyle pour obtenir les composés de formule I où R₁ est un groupement alkyle en C₁-C₃;

quand R₂ est H à faire réagir avec un halogénure d'alkyle ou d'allyle ou à effectuer une alkylation réductrice avec un aldé-

10 hyde approprié et un hydrure métallique pour obtenir les composés de formule I où R₂ est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle;

puis à faire réagir le composé de formule Id où R₃ est CH₂Y avec du méthylate de sodium, le sel de sodium du méthylmercaptan, le cyanure de sodium, le méthanesulfinate de sodium, pour obtenir les composés de formule I où R₃ est CH₂X où X est CN, SCH₃, SO₂CH₃ ou OCH₃; et

à faire réagir les composés de formule I où R³ est CH₂CN par hydratation si l'on veut obtenir les composés de formule I où

20 R³ est CH₂CONH₂.

Dans la formule précédente, la jonction du cycle (liaison 4a, 8a) est trans, et les composés sont obtenus sous forme d'une paire racémique. Les deux stéréoisomères constituant le racémique peuvent être représentés par les formules Ia et

25 Ib ci-dessous

40 pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, nitrate, phosphate, monohydrogénophosphate, dihydrogénophosphate, métaphosphate, pyrophosphate, chlorure, bromure, iodure, fluorure, acétate, propionate, décanoate, caprylate, acrylate, formiate, isobutyrate, caprate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, subérate, sébacate, fumarate, maléate, mandélate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, méthylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, méthoxybenzoate, phtalate, téréphtalate, benzènesulfonate, toluènesulfonate, chlorobenzènesulfonate, xylènesulfonate, phénylacétate, phénylpropionate, phénylbutyrate, citrate, lactate, β-hydroxybutyrate, glycollate, malate, tartrate, méthanesulfonate, propanesulfonate, naphtalène-1-sulfonate, naphtalène-2-sulfonate, etc.

Les intermédiaires appartenant au domaine de la formule I 55 forment des sels utiles avec toutes les variétés d'acides, et pas seulement les acides non toxiques, et ces sels sont utilisés dans un but de réaction ou de purification.

Des composés représentatifs appartenant au domaine de la formule I comprennent les composés suivants:

60 sulfate de trans-dl-2,5-diméthyl-7-méthylmercaptométhyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine
sulfate de trans-dl-2,5-diméthyl-7-méthoxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine
65 chlorhydrate de trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine
trans-dl-5-isopropyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

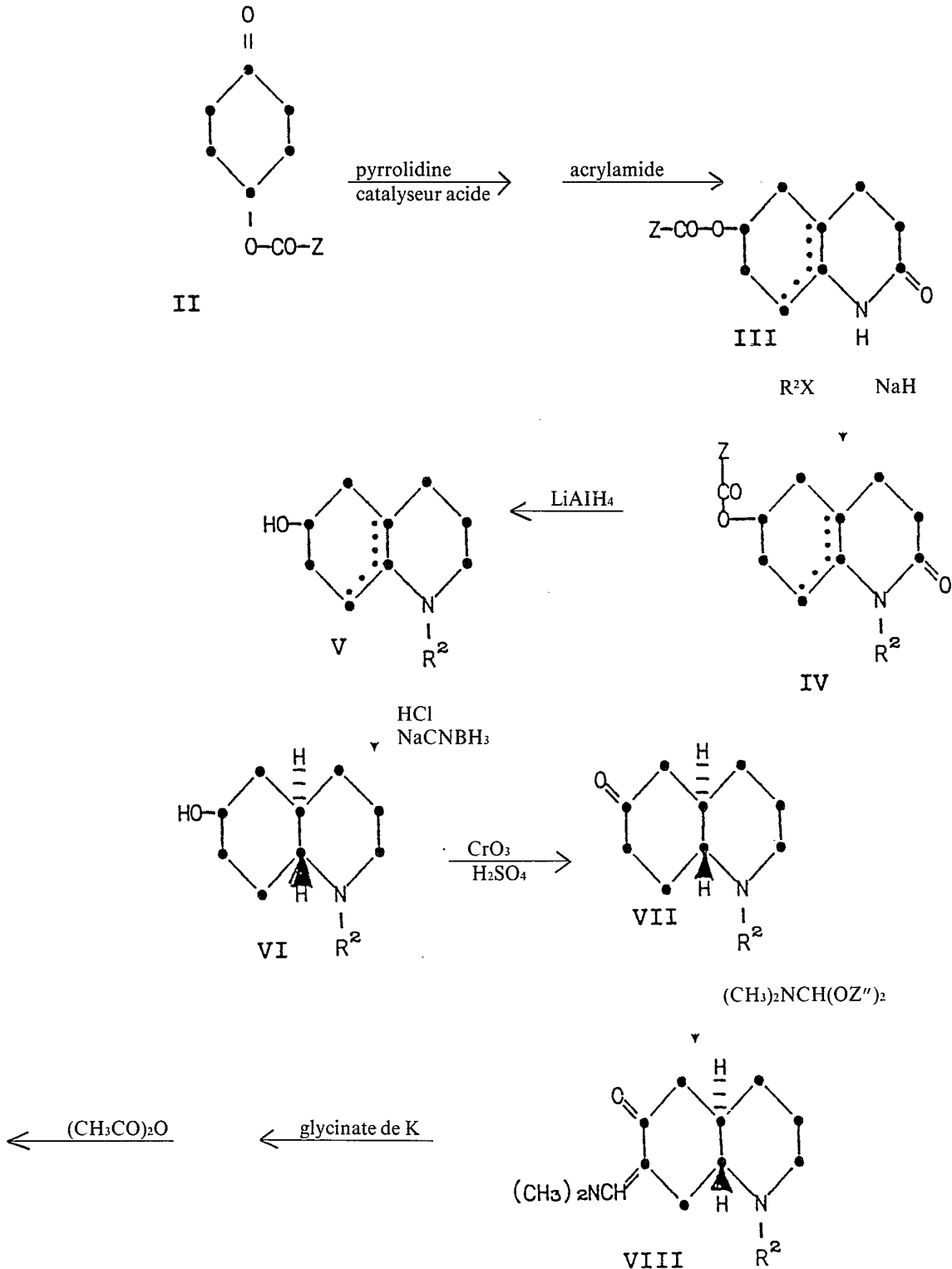
maléate de trans-dl-2-méthyl-5-n-propyl-7-méthylsulfonyl-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

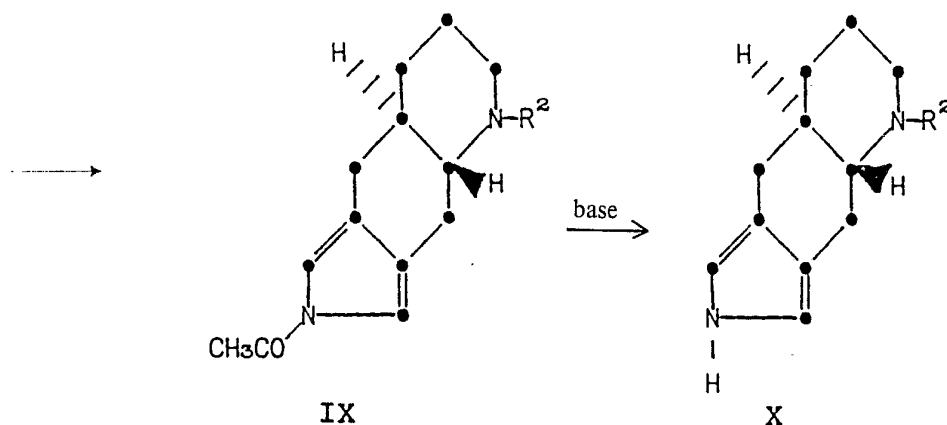
trans-dl-5-éthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

trans-dl-5-allyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine.

On prépare les composés de formule I dans laquelle R^3 est H selon le mode opératoire décrit dans le schéma de réaction I ci-dessous. Dans le schéma de réaction I, seul un stéréoisomère a été représenté pour des raisons de commodité, mais il faut se souvenir que chaque décahydroquinoléine et chaque octahydro-pyrrolo[3,4-g]quinoléine existent sous forme d'un racémique. En outre, R^2 est autre qu'un atome d'hydrogène.

Schéma de réaction I





Dans le schéma de réaction précédent, Z-CO est un groupement protecteur du groupement acyle dans lequel Z est un groupement alkyle en C₁-C₃, alcényle en C₂-C₃, alcynyle en C₂-C₃, cycloalkyle en C₅-C₆, phényle ou phényle substitué dans lequel le groupement substituant peut être un radical méthyle, méthoxy, chloro, etc., à une quelconque position du noyau phényle. A titre d'exemple, Z-CO peut être un groupement acétyle, propionyle, butyryle, propiolyde, acrylyle, benzoyle, p-toluyle, o-chlorobenzoyle ou m-méthoxybenzoyle.

Les acétals du diméthylformamide utilisés pour produire le composé VIII dans le schéma de réaction I (et le composé XV dans le schéma de réaction II ci-dessous) ont la formule générale (CH₃)₂N-CH-(OZ'') dans laquelle Z'' est un groupement alkyle en C₁-C₃, cycloalkyle en C₅-C₆, alcényle en C₂-C₃, alcynyle en C₂-C₃, etc. On préfère utiliser l'un des acétals du diméthylformamide disponibles dans le commerce, c'est-à-dire les acétals diméthyliques, diéthyliques, diisopropyliques, dibutyliques, dicyclohexyliques, dipropyliques ou dinéopentyliques.

Selon le schéma de réaction I, on fait réagir une 4-acyloxy-cyclohexanone (II) préparée par le mode opératoire de E. R. H. Jones et F. Sondheimer, J. Chem. Soc., 615 (1949), avec la pyrrolidine en présence d'un catalyseur acide pour former une pyrrolidine-énamine. On fait ensuite réagir cette énamine avec l'acrylamide pour former un mélange de dl-6-acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de dl-6-acyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-quinoléinone représentées par la formule III, les lignes pointillées indiquant les positions possibles de la double liaison.

Puis on alkyle l'atome d'azote acide (acide car il est en alpha d'un groupement carbonyle) avec un halogénure d'alkyle R²X où R² a la même signification que ci-dessus, et X est un halogène comme Cl, Br ou I, en présence d'hydrure de sodium pour obtenir un mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-acyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et son isomère Δ⁸ (IV). La réduction de cet amide par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou un autre agent réducteur organométallique approprié donne un mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et son isomère Δ⁸. Dans ce mélange réactionnel, on rencontre des conditions qui permettent l'hydrogénolyse du groupement acyloxy en groupement hydroxy sur le carbone C-6. Le mélange de dl-1-(alkyl en C₁-C₃), ou allyl ou benzyl)-6-hydroxyoctahydroquinoléines est ensuite transformé en un sel d'ammonium par traitement par l'acide chlorhydrique, puis on réduit le sel d'ammonium par le cyanoborohydrure de sodium pour obtenir la trans-dl-1-(alkyl en C₁-C₃) (ou allyl ou benzyl)-6-hydroxydécahydroquinoléine de formule (VI).

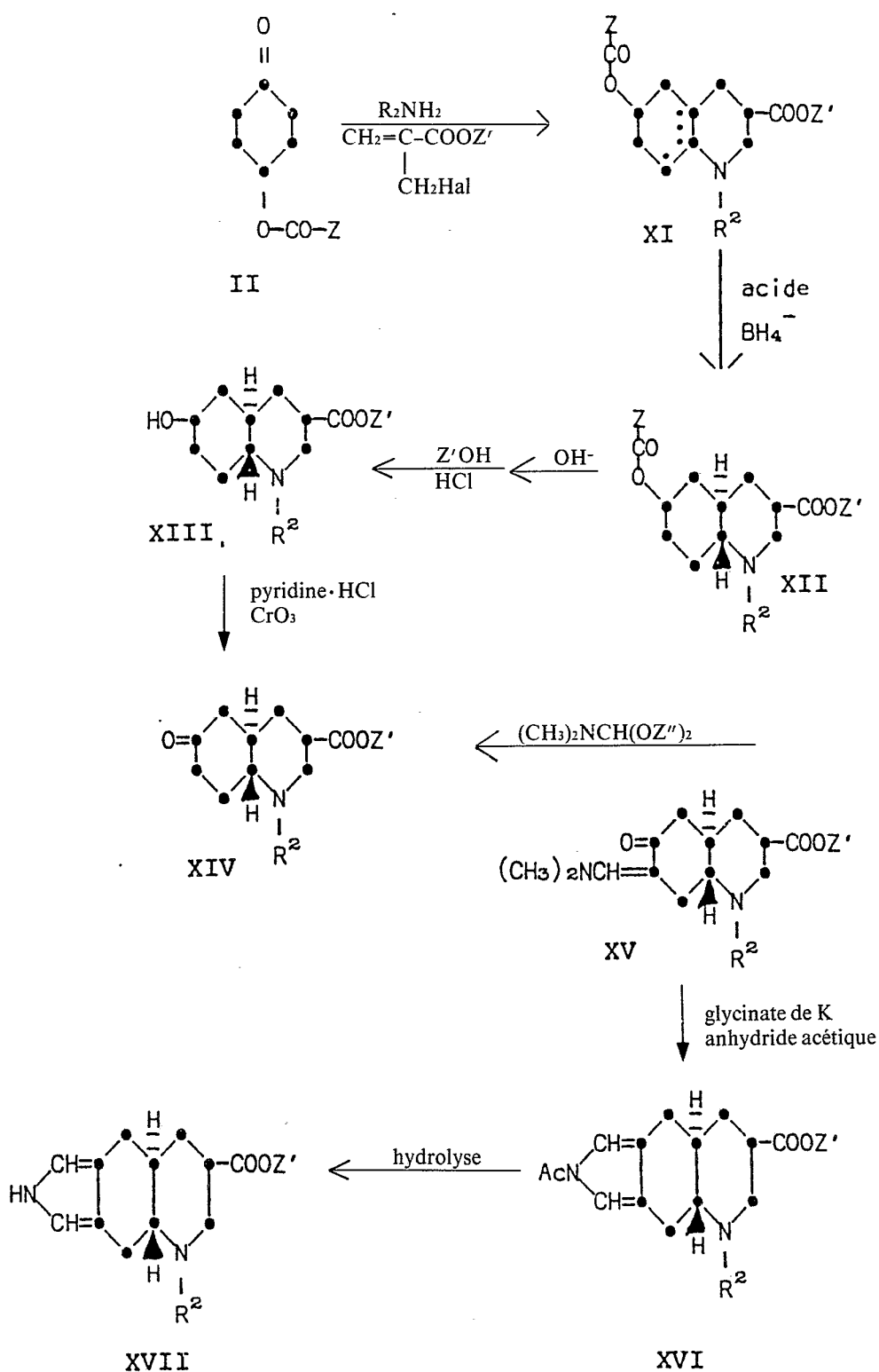
Puis on oxyde ce composé de formule (VI) en utilisant de préférence l'anhydride chromique dans l'acide acétique, pour obtenir le composé 6-oxo correspondant de formule (VII). En adaptant le mode opératoire de Zav'yalof et al. C.A., 80, 59815z (1974), Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim 2572-7 (1973), on fait réagir le composé 6-oxo de formule (VII) avec l'acétaldiméthylque du diméthylformamide pour obtenir un dérivé 7-diméthylaminométhylène-6-oxo de formule (VIII). La réaction de ce dérivé avec le glycinate de potassium puis le traitement de l'intermédiaire ainsi formé par l'anhydride acétique fournit un dérivé tricyclique, la trans-dl-2-acétyle-5-(alkyl en C₁-C₃, allyl ou benzyl)-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine (IX). L'élimination du groupement acétyle en N-2 par une base donne l'agent potentialisateur de dopamine de formule (X) quand R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle, ou un intermédiaire utile quand R² est un groupement benzyle.

On prépare les composés dans lesquels R¹ est un groupement alkyle en C₁-C₃ à partir du composé X en tirant partie de l'hydrogène acide du noyau pyrrole et en faisant réagir un sel anionique, préparé à partir de l'hydrure de sodium ou d'une autre base appropriée, avec un halogénure d'alkyle R¹X où R¹ est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle et X est Cl, Br ou I.

On peut transformer les composés dans lesquels R² est un groupement benzyle, en composés dans lesquels R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle, comme suit: on peut éliminer le groupement benzyle par coupure réductrice ou par traitement par le bromure de cyanogène pour obtenir finalement un composé dans lequel R² est H. Les conditions habituelles d'élimination d'un groupement N-benzyle sont l'hydrogène avec un catalyseur palladium-sur-charbon ou une réaction avec le bromure de cyanogène suivie d'une coupure réductrice (zinc et acide acétique) du composé N-cyano. Ce composé débenzylé peut ensuite être alkylé par un halogénure d'allyle ou d'alkyle inférieur, ou bien il peut être alkylé de façon réductrice en utilisant de l'acétaldéhyde, du propionaldéhyde ou un autre aldéhyde avec un hydrure métallique, comme le cyanoborohydrure de sodium.

On prépare les composés de formule I ci-dessus dans laquelle R³ est autre que H, selon une synthèse légèrement différente mais comparable, illustrée dans le schéma de réaction II ci-dessous. Comme dans le schéma de réaction I, le mode opératoire de synthèse est illustré pour raison de commodité en ce qui concerne un seul stéréoisomère (par rapport à la configuration en tête de pont), l'isomère 4αβ,8αα.

Schéma de réaction II



où Z et Z'' ont la même signification que dans le schéma de réaction I, Hal est le chlore ou le brome et Z' est une partie d'un groupement facilement hydrolysable Z' O-CO comprenant les groupements alkyle en C₁-C₂, phényl-alkyle en C₁-C₂, par exemple les groupements benzyle, phénéthyle, p-méthoxybenzyle, méthyle, éthyle, etc.

Selon le schéma de réaction II, on fait réagir une 4-acyloxy-cyclohexanone (II) avec un α -halométhylacrylate, à titre

illustratif l'ester éthylique, et une amine RNH_2 où R est un groupement alkyle en C₁-C₃, allyle ou benzyle. Le produit de cette réaction est un mélange de dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine 1-substituée et de dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine 1-substituée représentées par la formule XI dans laquelle la ligne pointillée indique les deux positions possibles de la double liaison. On prépare les chlorhydrates de ces

isomères et on réduit le mélange résultant par le cyanoborohydrure de sodium pour obtenir la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-acyloxydécahydroquinoléine 1-substituée (XII). L'hydrolyse de ce diester pour former un acide 6-hydroxy-3-carboxylique puis la réestérification du groupement acide carboxylique par l'éthanol ou un autre alcool, en présence d'acide, donne la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine 1-substituée (XIII). L'oxydation du groupement hydroxy par le réactif de Sarett (chlorhydrate de pyridine et anhydride chromique) produit le dérivé 6-oxo correspondant de formule (XIV). Le traitement de ce dérivé 6-oxo par l'acétaldiméthyle du diméthylformamide entraîne une réaction sur le carbone C-7 (adjacent au groupement cétonique) en donnant la trans-dl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylaminométhylène)décahydroquinoléine 1-substituée de formule (XV). La réaction de ce dérivé avec le glycinate de potassium puis un traitement du produit intermédiaire par l'anhydride acétique donne le dérivé tricyclique, la trans-dl-2-acétyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine 5-substituée (XVI). L'hydrolyse par l'éthylate de sodium dans le méthanol donne le composé à groupement NH de formule (XVII).

L'octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine de formule XVI représente un seul isomère. L'antipode optique du composé XVI est produit simultanément et fait partie du domaine de cette invention. On pense, en se basant sur l'analogie avec les D-ergoliens, que le diastéréoisomère XVI tel que représenté est l'isomère ayant une activité potentialisatrice de la dopamine. Le racémique trans-dl, qui contient le composé XVI et son antipode optique, est évidemment utilisable comme potentialisateur de la dopamine, même si la majeure partie de l'activité désirée réside dans un seul de ses composants stéréoisomères.

On peut transformer les composés de formule XVI ci-dessus dans laquelle R² est un groupement méthyle ou benzyle, en composés dans lesquels R² est un groupement éthyle, allyle ou n-propyle, par réaction avec le bromure de cyanogène. Le dérivé 5-cyano intermédiaire peut être coupé par réduction (zinc plus acide acétique) en donnant un composé dans lequel R² est H. En outre, le groupement benzyle peut être éliminé par hydrogénation sur palladium-sur-charbon en formant les intermédiaires dans lesquels R² est H. L'alkylation des composés dans lesquels R² est H peut être effectuée par réaction avec un halogénure d'alkyle de formule R²Cl, R²Br ou R²I. Ou bien on peut faire réagir l'amine secondaire avec l'acétaldéhyde, l'acroléine ou le propionaldéhyde dans des conditions réductrices (NaBH₃CN) pour former un dérivé N-éthylque, N-allylique ou N-n-propylique.

Les agents potentialisateurs de dopamine de formule I dans lesquels R³ est autre que H, c'est-à-dire les composés dans lesquels R³ est CH₂X où X est CN, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃ ou CO-NH₂, sont préparés selon le schéma de réaction III ci-dessous.

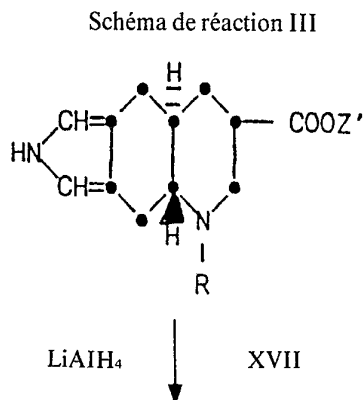
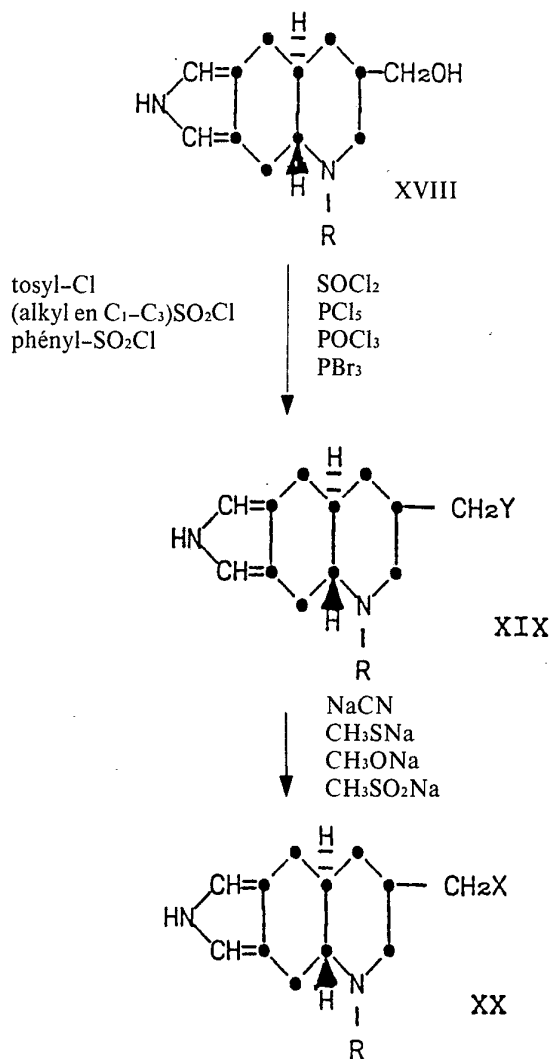


Schéma de réaction III (suite)



où Z' et R sont tels que définis précédemment, Y est un groupement «labile»: Cl, Br, OSO₂phényle, O-tosyle ou SO₂-alkyle en C₁-C₃, R² est H, SO₂phényle, tosylé ou SO₂-alkyle en C₁-C₃, et X est CN, SCH₃, OCH₃ ou SO₂CH₃. Le groupement acétylé d'un composé de formule XVI dans le schéma de réaction II est hydrolysé par l'éthylate de sodium dans l'éthanol ou par le méthylate de sodium dans le méthanol pour former un dérivé désacétylé. Le groupement carboxylique est ensuite réduit par un hydrure métallique comme LiAlH₄ en groupement hydroxyméthyle, en donnant ainsi un trans-dl-7-hydroxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine 5-substituée de formule (XVIII). Le groupement hydroxy peut être remplacé par un groupement labile chlore ou brome et le composé chlorométhylque ou bromométhylque résultant réagit avec NaCN en formant un composé dans lequel R³ est CH₂-CN. D'autres groupements labiles, groupements facilement remplacés par un réactif nucléophile, comme les groupements méthyloxy, p-tosyloxy, benzènesulfonyloxy, etc., (quand X dans la formule I, Ia ou Ib ou Y dans la formule XIX est un groupement OSO₂-alkyle en C₁-C₃, OSO₂phényle ou OSO₂tolyle) peuvent être obtenus par acylation du groupement hydroxy par un halogénure de sulfonyle. La réaction du composé ainsi obtenu avec le méthylate de sodium, le sel de sodium du méthylmercaptan, le cyanure de sodium, le méthanesulfinate de sodium ou d'autres sels basiques du méthanol ou du méthylmercaptan donne des composés de formule I, Ia ou Ib dans lesquelles R³ est CH₂X et X est SCH₃, OCH₃, CN ou

SO₂CH₃. On prépare les composés dans lesquels X est CONH₂ par hydratation du composé cyano correspondant.

Les composés représentés par les formules I, Ia et Ib dans lesquelles R² est H et par les formules IX et X ci-dessus possèdent deux centres d'asymétrie, les atomes de carbone de la jonction du cycle en 8a et 4a. Ainsi, les composés peuvent exister sous forme de deux racémiques, habituellement appelés racémique trans-dl et racémique cis-dl. On pense cependant, à la vue des données du spectre RMN du ¹³C du maléate du composé de formule X ci-dessus où R² est un groupement benzyle, que la réduction par le cyanoborohydrure (du composé V au composé VI dans le schéma de réaction I) donne une décahydroquinoléine condensée trans. Bien que les arguments pour la configuration trans basés sur le spectre RMN du ¹³C soient convaincants, on a également effectué une recherche cristallographique par rayons X sur l'énaminocétone bien cristallisée (VIII) dans laquelle R² est un groupement méthyle, précurseur du pyrrole (X). Cette analyse aux rayons X indique clairement que la jonction cyclique est trans. Ainsi, seul le racémique trans est préparé par les modes opératoires de synthèse décrits ici et les composés de formule I sont de préférence représentés sous forme des stéréoisomères trans-dl Ia et Ib ci-dessus dans lesquels R³ est H. Le dédoublement de ce racémique en ses antipodes optiques peut être effectué par des modes opératoires connus de l'homme de l'art, et les isomères séparés trans-d et trans-l font partie du domaine de l'invention.

Quand R³ est autre que H, un troisième centre asymétrique est introduit en C-7, ce qui double au moins en théorie le nombre d'isomères produits par les schémas de réaction II et III. Cependant, on pense à l'heure actuelle que la configuration du groupement C-7 est «trans» par rapport à celui de l'hydrogène 8a. Ainsi, dans la formule Ia ci-dessus, R³ quand il est autre que H a une configuration bêta alors que l'hydrogène 8a a une configuration alpha. Dans l'antipode optique Ib, l'hydrogène 8a est en bêta et le substituant en C-7 en alpha. Ainsi les dl-trans-octahydropyrrolo[3,4-g]-quinoléines 7-substituées de formule I sont obtenues essentiellement sous forme d'un seul racémique.

En outre, on voit à l'examen de la dl-trans-6-cétodécahydroquinoléine 1-substituée de formule (VII) que la réaction avec l'acétaldiméthylque du diméthylformamide pourrait avoir lieu soit en C-5 soit en C-7 car ces deux atomes de carbone sont en ortho du groupement cétonique et sont ainsi «activés». La même analyse cristallographique aux rayons X de l'énamine de formule (VIII) indique clairement que la réaction a eu lieu en C-7 plutôt qu'en C-5. Donc, les composés tricycliques finals IX, X, XVI et I sont les pyrrolo[3,4-g]quinoléines linéaires plutôt que les composés tricycliques angulaires (qui seraient appelés 4,4a,5,6,7,8,9a-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-e]quinoléines).

Cette invention est en outre illustrée par les exemples spécifiques suivants.

Substances de départ

Exemple A

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

On prépare un mélange réactionnel à partir de 52 g de 4-benzoyloxycyclohexanone, de 30 ml de pyrrolidine, de quelques cristaux d'acide p-toluènesulfonique monohydraté et de 1000 ml de benzène. On chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant une heure dans un appareil équipé d'un piège à eau Dean-Stark. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on chasse par évaporation sous vide le solvant et les autres matières

volatiles. On dissout sans autre purification le résidu, comprenant la pyrrolidine-énamine de la 4-benzoyloxycyclohexanone formée dans la réaction précédente, dans 1000 ml de dioxane et on ajoute 42,6 g d'acrylamide. On chauffe ce nouveau mélange réactionnel sous atmosphère d'azote à la température de reflux pendant 21 heures. Une chromatographie sur couche mince du mélange réactionnel indique une tache principale. On refroidit le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On chromatographie une solution chloroformique du résidu, comprenant la 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et le produit isomère la 6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1H-quinoléin-2-one, sur 350 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes d'éthanol (0-2%). On réunit les fractions dont une chromatographie sur couche mince (CCM) montre qu'elles contiennent la 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et son isomère, et on chasse le solvant sous vide. On cristallise le résidu résultant en triturant avec de l'hexane, et l'on obtient un mélange cristallin de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et le dérivé 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant. Le mélange fond dans l'intervalle 130-150°C après recristallisation dans un mélange solvant éther-hexane.

Analyse:

calculée: C 70,83; H 6,32; N 5,16
trouvée: C 71,05; H 6,19; N 5,33

La RMN du produit isolé précédemment indique que le mélange contient environ 60% de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-quinoléin-2-one et 40% de l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné.

On dissout 46,5 g du mélange d'isomères précédent dans 400 ml de tétrahydrofurane (THF). On ajoute 80 ml d'iodure de méthyle et on refroidit le mélange résultant dans un bain de glace et d'eau. On ajoute par portions 9,6 g d'hydrure de sodium sous forme d'une suspension à 50% dans de l'huile minérale. Après avoir ajouté toute la suspension d'hydrure de sodium, on enlève le bain de refroidissement et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante sous atmosphère d'azote pendant environ 4 heures. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait soigneusement le mélange aqueux avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on les sèche. On chasse le chloroforme par évaporation à siccité sous vide, ce qui laisse comme résidu une huile orange pesant 47,3 g. La recristallisation dans un mélange solvant éther-hexane fournit des cristaux de 1-méthyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)quinoléinone et de l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant.

Analyse:

calculée: C 71,56; H 6,71; N 4,91
trouvée: C 71,33; H 6,90; N 4,67

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir 59 g d'un mélange de 6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de 6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)quinoléinone avec de l'iodure de n-propyle en présence d'hydrure de sodium pour obtenir la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant. On purifie les composés par chromatographie sur Florisil en utilisant comme éluant un mélange

solvant éther-chloroforme. En suivant également le mode opératoire précédent, on prépare un mélange de 1-benzyl-6-benzoyloxyhexahydro-2(1H)-quinoléinones en remplaçant l'iode de méthyle par le bromure de benzyle.

On prépare une solution de 47,3 g d'un mélange de 1-méthyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de l'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant obtenu précédemment dans 800 ml de THF et on refroidit la solution à environ 0°C. On y ajoute par portions 20 g d'hydrure de lithium et d'aluminium et on chauffe le mélange résultant à reflux pendant 4 heures sous atmosphère d'azote. On refroidit le mélange réactionnel et on détruit l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'acétate d'éthyle. Puis on ajoute de l'hydroxyde de sodium à 10% et on dilue le mélange avec de l'eau pour décomposer les composés organométalliques présents. On extrait le mélange aqueux plusieurs fois avec un mélange solvant chloroforme-isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit comme résidu un mélange des énamines, 1-méthyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et 1-méthyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine, formées dans la réaction précédente (la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium sert à enlever le groupement benzoyle en C-6 sous forme d'alcool benzyle, en laissant un groupement hydroxy libre à cette position du noyau). On dissout le résidu précédent, sans autre purification, dans environ 300 ml d'éther et on sature la solution étherée par du gaz chlorhydrique, en formant ainsi le chlorhydrate du mélange d'énamines. On enlève l'éther par décantation et on dissout le résidu dans un mélange de 200 ml de THF et de 50 ml de méthanol. On refroidit cette solution dans un bain de glace et d'eau. On ajoute 12 g de cyanoborohydrure de sodium en refroidissant et en agitant. Après avoir ajouté tout le cyanoborohydrure, on agite le mélange réactionnel pendant 60 minutes supplémentaires, puis on le verse sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique aqueux 1N. On extrait la solution aqueuse acide avec du chloroforme et on rejette l'extrait chloroformique. Puis on alcalinise la solution avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. La trans-dl-1-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente, insoluble dans le milieu alcalin, se sépare et on l'extrait plusieurs fois avec un mélange solvant chloroforme-isopropanol. On lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit 15 g de trans-dl-1-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine.

En suivant la séquence réactionnelle précédente, on réduit d'abord un mélange de 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléine et d'isomère 3,4,4a,5,6,7-hexahydrogéné correspondant, avec l'hydrure de lithium et d'aluminium pour obtenir un mélange de Δ^{4a} et Δ^8 1-n-propyl-6-hydroxyoctahydroquinoléines, que l'on transforme par traitement par l'acide chlorhydrique étheré en chlorhydrate d'énamine. La réduction du chlorhydrate d'énamine intermédiaire par le cyanoborohydrure de sodium fournit la trans-dl-1-n-propyl-6-hydroxydécahydroquinoléine (56 g de substance de départ donnent 30 g de produit). Également en suivant le mode opératoire précédent, on réduit avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium la 1-benzyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléine en mélange avec la 1-benzyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-quinoléine pour obtenir la 1-benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et la 1-benzyl-6-hydroxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine sous forme d'un mélange dont le traitement par l'acide chlorhydrique étheré fournit le chlorhydrate d'énamine. La réduction du sel

d'énamine par le cyanoborohydrure de sodium donne la 1-benzyl-6-hydroxydécahydroquinoléine (65 g de substance de départ donnent 49,6 g de produit final).

On dissout 15 g de trans-dl-1-méthyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 250 ml d'acide sulfurique aqueux 6N. On refroidit la solution dans un bain de glace et d'eau. On y ajoute, en agitant, goutte à goutte en 10 minutes une solution de 9 g d'anhydride chromique dans 60 ml d'acide sulfurique aqueux 6N. On enlève le bain de refroidissement et on agite le mélange réactionnel pendant 60 minutes supplémentaires à la température ambiante. On décompose l'excès d'agent oxydant en ajoutant de l'isopropanol au mélange réactionnel. Puis on verse le mélange réactionnel sur de la glace et on alcalinise la solution aqueuse acide avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. La trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine ainsi formée, insoluble dans la couche alcaline, se sépare et on l'extrait plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit la trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine bouillant dans l'intervalle de 105 à 116°C à 6 torr; 7,7 g (45%).

En suivant le mode opératoire précédent, on dissout 29,5 g de trans-dl-1-n-propyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 300 ml d'acide acétique glacial auxquels on a ajouté 8 ml d'acide sulfurique aqueux 18N. On ajoute goutte à goutte 55 ml d'une solution de 26,7 g d'anhydride chromique dans 23 ml d'acide sulfurique 18M. On isole par le mode opératoire précédent la trans-dl-1-n-propyl-6-oxodécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente; 21,4 g. En suivant à nouveau le mode opératoire précédent, on oxyde 49,6 g de trans-dl-1-benzyl-6-hydroxy-décahydroquinoléine avec l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique pour obtenir la trans-dl-1-benzyl-6-oxodécahydroquinoléine; 21,1 g d'une huile foncée.

On prépare un mélange réactionnel à partir de 7,7 g de trans-dl-1-méthyl-6-oxodécahydroquinoléine, de 36 g d'acétal diméthylrique de diméthylformamide et de 250 ml de benzène. On chasse le benzène par distillation à la pression atmosphérique sous azote jusqu'à ce qu'il reste environ la moitié du volume initial (1 heure un quart). Puis on ajoute suffisamment de benzène pour revenir au volume initial et on répète le processus (quatre fois). On chasse enfin tout le benzène par évaporation sous vide et on dissout le résidu résultant dans 10 g d'acétal diméthylrique de diméthylformamide. On chauffe cette solution à la température de reflux sous azote pendant 20 heures. Puis on évapore le mélange réactionnel sous vide et on chromatographie une solution chloroformique du résidu sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du dichlorure de méthylène contenant des quantités croissantes (1-5%) de méthanol. On réunit les fractions contenant des composés similaires, comme le montre la CCM. La troisième substance à sortir de la colonne est un solide jaune (3 g). On chauffe le solide avec 100 ml d'éther et on filtre la solution résultante. La concentration du filtrat à environ 50 ml donne 590 mg de trans-dl-1-méthyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylénécahydroquinoléine fondant à 107-109°C.

Analyse:

calculée: C 70,23; H 9,97; N 12,60
trouvée: C 70,17; H 9,74; N 12,87

On répète la réaction précédente, mais on utilise comme substance de départ la trans-dl-1-n-propyl-6-oxodéca-

hydroquinoléine et on chromatographie le produit sur Florisil en utilisant du chloroforme contenant des quantités croissantes de méthanol (1–5%) comme éluant. On obtient la trans-dl-1-n-propyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylènedécahydroquinoléine.

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir la trans-dl-1-benzyl-6-oxodécahydroquinoléine avec l'acétal diméthylé du diméthylformamide pour obtenir la trans-dl-1-benzyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylènedécahydroquinoléine fondant à 109–111°C après recristallisation dans un mélange solvant éther-hexane.

Analyse:

calculée: C 76,47; H 8,78; N 9,29
trouvée: C 76,25; H 8,66; N 9,36

On prépare le sel de potassium de la glycine en faisant réagir 975 mg de glycine avec 730 mg d'hydroxyde de potassium dans 100 ml d'éthanol anhydre. On ajoute 2,8 g de trans-dl-1-méthyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylènedécahydroquinoléine et on chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous azote pendant environ 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on chasse les constituants volatils sous vide et on dilue le résidu avec de l'éther. On filtre le mélange résultant et le produit d'addition pèse 3,5 g. Puis on cyclise le produit d'addition de la glycine, on le décarboxyle et on l'acétyle par chauffage avec 100 ml d'anhydride acétique à la température de reflux sous azote pendant environ 45 minutes. On refroidit le mélange réactionnel et on chasse par évaporation sous vide les constituants volatils. On met le résidu, comprenant la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine en suspension dans du dichlorure de méthylène et on filtre la suspension pour obtenir 1,7 g de solide. On chromatographie le filtrat de dichlorure de méthylène sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du dichlorure de méthylène contenant des quantités croissantes (0–5%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la même substance et on lave les fractions réunies avec du bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu que l'on rechromatographie sur 30 g de Florisil en utilisant du chloroforme contenant 5% de méthanol comme éluant. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la même substance et l'on obtient 1,72 g d'une huile orange visqueuse comprenant la trans-dl-2-acétyl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine purifiée. On dissout l'huile orange dans de l'éther et on y ajoute une solution de 870 mg d'acide maléique dans de l'éther. Le maléate ainsi formé fond à 201–203°C après recristallisation dans un mélange solvant méthanol-éther (1:2).

Analyse:

calculée: C 62,05; H 6,94; N 8,04
trouvée: C 61,81; H 6,82; N 7,97

En suivant le mode opératoire précédent, on prépare la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine à partir de la trans-dl-2-n-propyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylènedécahydroquinoléine par réaction avec le sel de potassium de la glycine, puis avec l'anhydride acétique. On purifie le composé par chromatographie.

En suivant le mode opératoire précédent, on fait réagir la trans-dl-1-benzyl-6-oxo-7-diméthylaminométhylènedécahydro-

droquinoléine avec le sel de potassium de la glycine et l'anhydride acétique pour obtenir la trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine. On purifie ce dernier dérivé par chromatographie sur Florisil, puis on le transforme en son maléate. Le maléate de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine fond à 162–164°C après recristallisation dans un mélange solvant méthanol-éther.

10 Analyse:

calculée: C 67,91; H 6,65; N 6,60
trouvée: C 67,76; H 6,40; N 6,58

15

Exemple B

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

On prépare une solution à partir de 2,5 g de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine et de 200 ml de dichlorure de méthylène. On ajoute 4 g de bromure de cyanogène et on agite le mélange résultant à la température ambiante sous azote pendant environ 16 heures. On chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On chromatographie une solution chloroformique du résidu, contenant la trans-dl-1-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine formée dans la réaction précédente, sur 200 g de Florisil en utilisant du chloroforme comme éluant. On réunit les fractions dont on montre qu'elles contiennent le composé désiré et on en chasse le solvant. La recristallisation du résidu dans l'éther fournit la trans-dl-2-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine cristalline fondant à 135–137°C (au total 630 mg).

On chauffe à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant environ 7 heures un mélange de 0,6 g de trans-dl-2-acétyl-5-cyano-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine, de 50 ml d'acide acétique glacial, de 10 ml d'eau et de 3 g de poudre de zinc. Puis on filtre le mélange réactionnel et on verse le filtrat sur de la glace. Puis on alcalinise le filtrat aqueux avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. On extrait à couche alcaline aqueuse plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu dont la CCM montre qu'il s'agit d'une substance à une seule tache. On dissout le résidu dans 50 ml de diméthylformamide auxquels on ajoute 0,8 g de carbonate de potassium et 0,4 ml d'iodure de n-propyle. On agite ce mélange réactionnel à la température ambiante sous azote pendant environ 16 heures. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait le mélange dilué avec de l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait d'acétate d'éthyle avec de l'eau et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on le sèche. L'évaporation du solvant sous vide fournit un résidu dont une CCM montre qu'il contient une tache principale de produit, la trans-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine.

60

Exemple C

Préparation de la trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

On dissout 3,5 g de trans-dl-2-acétyl-5-benzyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine dans 196 ml d'éthanol, solution à laquelle on ajoute 0,5 g d'un catalyseur de 5% de palladium-sur-charbon. On hydrogène le mélange dans un appareil de Adams à la température ambiante à une

pression initiale d'hydrogène de $4,13 \times 10^6$ dynes/cm². Après 2 heures, 100% de la quantité théorique d'hydrogène ont été absorbés. On enlève le mélange d'hydrogénation de l'appareil et on sépare le catalyseur par filtration. La CCM indique qu'il y a deux taches principales, l'une étant la substance de départ. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir la substance cristalline. La concentration du filtrat fournit un autre lot de substance cristalline. On combine ces deux lots, on les dissout dans de l'eau et on alcalinise la solution aqueuse avec de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N. On extrait la couche alcaline plusieurs fois avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On réunit les extraits organiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on les sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu comprenant la trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine formée dans l'hydrogénation précédente. On lave le résidu avec de l'hexane. Il fond à 89–91°C. On prépare le maléate en dissolvant le résidu dans de l'éther et en ajoutant un excès d'acide maléique dans de l'éther. On recristallise le maléate dans un mélange de méthanol et d'éther et il fond à 150–151°C.

Exemple D

Préparation de la trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

On dissout 0,3 g de trans-dl-2-acétyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine dans 15 ml de méthanol et on ajoute 2 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N. On agite le mélange d'hydrolyse à la température ambiante sous azote pendant trois-quarts d'heure. Puis on dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait la couche alcaline avec un mélange de chloroforme et d'isopropanol. On sépare l'extrait organique, on le lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on le sèche. L'évaporation du solvant fournit un résidu présentant une seule tache en CCM. On dissout le résidu dans de l'éther et on y ajoute un excès d'une solution éthérée d'acide maléique. On sépare le précipité gommeux résultant, on le dissout dans du méthanol et on dilue la solution méthanolique avec de l'éther pour obtenir une substance cristalline. Le maléate de trans-dl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine ainsi préparé fond à 190°C avec décomposition.

Exemple E

Préparation de la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de la 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-quinoléinone

On prépare un mélange réactionnel contenant 4,4 g de 4-benzoyloxycyclohexanone [préparée par le mode opératoire de E. R. H. Jones et F. Sondheimer, J. Chem. Soc., 615 (1949)], 2,5 ml de n-propylamine et 10 ml de toluène. On chauffe le mélange à la température de reflux sous azote en utilisant un piège à eau Dean-Stark pendant environ 2 heures. Puis on chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux pendant 2 heures supplémentaires en présence d'un tamis moléculaire pour enlever l'eau. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on chasse le solvant par évaporation sous vide. On ajoute 4 ml d'acrylate de méthyle et 100 ml de dioxane au résidu que l'on chauffe ensuite à reflux pendant une nuit sous azote. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. La chromatographie d'une solution éthérée du résidu résultant sur 200 g de Florisil en utilisant de l'éther comme éluant donne un mélange de 1-n-propyl-6-benzoyloxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinoléinone et de 1-n-

propyl-6-benzoyloxy-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2(1H)-quinoléinone; 2,15 g.

Exemple F

5 Préparation de la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine

On refroidit un mélange de 10 ml de n-propylamine et de 400 ml de toluène dans un bain de glace et d'eau. On y ajoute goutte à goutte une solution de 16,5 g d' α -(bromométhyl)-acrylate d'éthyle dans 50 ml de toluène. On agite le mélange résultant en refroidissant pendant environ 25 minutes. Puis on ajoute goutte à goutte une solution de 11 g de 4-benzoyloxycyclohexanone dans 75 ml de toluène. On chauffe ce nouveau mélange sous azote à la température de reflux pendant environ 23 heures. On équipe le réfrigérant à reflux d'un extracteur Soxhlet contenant un tamis 5A pour enlever l'eau. Puis on refroidit le mélange réactionnel et on filtre le mélange refroidi. L'évaporation du filtrat fournit un résidu comprenant un mélange de 1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinoléine et de 1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,7-octahydroquinoléine. On dissout le résidu dans un mélange solvant éther-chloroforme et on sature la solution

25 résultante avec du gaz chlorhydrique tout en maintenant la température entre 0 et 5°C. On décante le solvant des chlorhydrates cristallins ainsi formés. On dissout les sels dans 100 ml de méthanol. On ajoute 300 ml de THF et on refroidit la solution résultante dans un bain de glace et d'eau. On ajoute par

30 portions 15 g de cyanoborohydrure de sodium au mélange réactionnel agité et refroidit. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange réactionnel pendant une heure un quart supplémentaire, après quoi on le dilue avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On extrait le mélange alcalin

35 aqueux plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On réunit les extraits d'acétate d'éthyle et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-benzoyloxydécahydroquinoléine. On dissout le composé dans un mélange de 400 ml de méthanol et de 100 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N.

On agite ce mélange à la température ambiante sous azote pendant 64 heures, après quoi on chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On met le résidu résultant en

45 suspension dans 800 ml d'éthanol et 15 ml d'acide chlorhydrique aqueux 12N. On chauffe le mélange d'estérification à la température de reflux et on chasse par distillation environ 300 ml de solvant. On ajoute 300 ml d'éthanol supplémentaires et on chauffe le mélange réactionnel à la température

50 de reflux pendant 26 heures dans un appareil équipé d'un extracteur Soxhlet contenant un tamis 3A. On refroidit le mélange réactionnel, on le dilue avec du bicarbonate de sodium aqueux et on extrait le mélange alcalin plusieurs fois avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques

55 et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du chloroforme fournit 10,3 g d'un résidu que l'on purifie par chromatographie sur 150 g de Florisil en utilisant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2–10%)

60 de méthanol comme éluant. On obtient la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente à partir des fractions d'éluat sous forme d'un produit purifié.

On prépare une solution de 8,8 g de trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-hydroxydécahydroquinoléine dans 400 ml de dichlorure de méthylène. On ajoute 41 g d'acétate de sodium. Puis on ajoute 10,8 g de chlorhydrate de pyridine/anhydride chromique et on agite le mélange résultant pen-

dant environ 22 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le concentré résultant dans du chloroforme et on chromatographie la solution chloroformique sur 150 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (1–2%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxodécahydroquinoléine formée dans la réaction précédente et on chasse le solvant des extraits réunis, ce qui donne 3,48 g du composé 6-oxo comme résidu. On dissout le composé 6-oxo dans 100 ml de toluène contenant 25 ml ajoutés d'acétal diméthylque de diméthylformamide. On chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous atmosphère d'azote pendant 44 heures, puis on le laisse reposer à la température ambiante pendant quatre jours supplémentaires. On chasse les constituants volatils par évaporation sous vide et on purifie le résidu, comprenant la trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylamino-méthylène)-décahydroquinoléine formée dans la réaction précédente, en chromatographiant une solution chloroformique du composé sur Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2–5%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent le dérivé 7-diméthylaminométhylène désiré et on en chasse le solvant par évaporation sous vide.

On prépare le sel de potassium de la glycine en faisant réagir 280 mg d'hydroxyde de potassium avec 370 mg de glycine dans 50 ml d'éthanol anhydre. On ajoute 1,3 g de trans-dl-1-n-propyl-3-éthoxycarbonyl-6-oxo-7-(diméthylaminométhylène)décahydroquinoléine et on chauffe le mélange résultant sous azote à la température de reflux pendant environ 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on en chasse les constituants volatils par évaporation sous vide. On ajoute 50 ml d'anhydride acétique au résidu et on chauffe le mélange résultant à la température de reflux sous azote pendant environ 45 minutes, en cyclisant, décarboxylant et acétylant en une seule étape. On refroidit à nouveau le mélange réactionnel et on chasse les constituants volatils par évaporation. Dans ce cas, on dilue ensuite le résidu avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait avec du chloroforme la couche aqueuse alcaline résultante. On sépare l'extrait chloroformique et on lave l'extrait séparé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis on sèche. L'évaporation du chloroforme donne un résidu que l'on chromatographie sur 35 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (0–1%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine formée dans la réaction. On chasse le solvant par évaporation des fractions réunies et on dissout le résidu résultant dans de l'éther. On traite cette solution éthérée par un excès d'acide maléique, également dans l'éther. Le résidu résultant consistant en sel de maléate de trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine fond à 179–180°C après cristallisation dans un mélange solvant méthanol-éther; 280 mg.

Analyse:

calculée: C 61,59; H 7,19; N 6,25
trouvée: C 61,32; H 6,97; N 6,53

On dissout 690 mg du maléate de trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine dans de l'éthanol et on ajoute cette solution à une solution contenant un excès d'éthylate de sodium

dans de l'éthanol. On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure, après quoi on le dilue avec de l'eau et on extrait le mélange aqueux avec du chloroforme. On sépare l'extrait chloroformique, on le lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on le sèche. L'évaporation du chloroforme fournit la trans-dl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine formée dans la réaction précédente. La base libre fond à 163–164°C après recristallisation dans l'éthanol.

Analyse:

calculée: C 70,31; H 9,02; N 9,65
trouvée: C 70,22; H 8,91; N 9,94

On dissout environ 0,5 g de trans-dl-5-n-propyl-7-éthoxycarbonyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine dans 75 ml de tétrahydrofurane. On y ajoute par petites portions 1 g d'hydrure de lithium et d'aluminium. Après avoir ajouté tout l'hydrure de lithium et d'aluminium, on agite le mélange réactionnel pendant deux heures un quart supplémentaires après quoi on décompose l'excès d'hydrure de lithium et d'aluminium par addition d'acétate d'éthyle et on décompose tous les sels organométalliques présents par addition d'hydroxyde de sodium aqueux à 10%. On dilue les mélanges résultants avec de l'eau et on extrait la couche aqueuse plusieurs fois avec du chloroforme. On sépare les extraits chloroformiques et on les réunit et on les lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du solvant fournit comme résidu la trans-dl-5-n-propyl-7-hydroxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine qui fond à 178–180°C après recristallisation dans un mélange solvant acétate d'éthyle/éther.

Analyse:

calculée: C 72,54; H 9,74; N 11,28
trouvée: C 72,30; H 9,73; N 11,05

On dissout dans 25 ml de pyridine environ 0,4 g de trans-dl-5-n-propyl-7-hydroxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine. On ajoute 0,5 ml de chlorure de méthanesulfonyle et on agite le mélange résultant pendant trois-quarts d'heure à la température ambiante. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on ajoute suffisamment d'hydroxyde d'ammonium aqueux 14N pour rendre basique le mélange réactionnel. On extrait le mélange aqueux plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. On réunit les extraits d'acétate d'éthyle et on lave les extraits réunis d'abord avec de l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et on les sèche. On chromatographie sur 30 g de Florisil le résidu obtenu par évaporation du solvant et on développe le chromatogramme avec du chloroforme contenant des quantités croissantes (2–4%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent l'ester méthanesulfonylique désirée et on en chasse le solvant sous vide. On cristallise dans l'éthanol le résidu résultant, la trans-dl-5-n-propyl-7-mésyloxyméthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydropyrrolo[3,4-g]quinoléine; p.f. 150°C avec décomposition.

Produits finals

Exemple 1

Préparation de la trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine à partir du composé 2-acétylé correspondant

On met 1,2 g de maléate de trans-dl-2-acétyl-5-

méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine en suspension dans 100 ml de méthanol et on ajoute 10 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N. On agite le mélange résultant à la température ambiante sous azote pendant environ 35 minutes, puis on le dilue avec de l'hydroxyde de sodium aqueux dilué. On extrait la solution alcaline résultante plusieurs fois avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques, on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on les sèche. L'évaporation du chloroforme fournit 400 ml de matériau cristallin fondant à 190–196°C avec décomposition. Puis on chromatographie une solution chloroformique de la substance sur 30 g de Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2–5%) de méthanol. Le second composant principal à être élué de la colonne consiste en la trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine. On réunit les fractions contenant ce composé et on chasse le solvant des fractions réunies par évaporation. La recristallisation du résidu dans l'éther donne la trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine fondant à 200–222°C avec décomposition (80 mg).

Analyse:

calculée: C 75,74; H 9,53; N 14,72
trouvée: C 75,88; H 9,28; N 14,55

En suivant le mode opératoire précédent, on hydrolyse la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine (4,8 g) avec de l'hydroxyde de sodium aqueux dilué. On purifie la trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine ainsi préparée par chromatographie sur Florisil en utilisant comme éluant du chloroforme contenant des quantités croissantes (2–10%) de méthanol. On réunit les fractions dont une CCM montre qu'elles contiennent le produit désiré et on en évapore le solvant. La recristallisation du résidu dans un mélange solvant méthanol-éther fournit 245 mg de trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine cristalline fondant à 169–171°C avec décomposition; RMN: pics à 52, 384 et 510 Hz (dans CDCl₃).

Analyse:

calculée: C 64,65; H 7,84; N 8,38
trouvée: C 64,40; H 7,62; N 8,12

Exemple 2

Préparation de la trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine

On dissout la trans-dl-2-acétyl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine de l'exemple B dans 20 ml de méthanol et on ajoute 3 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2N. On agite ce mélange réactionnel à la température ambiante sous azote pendant 65 minutes. On dilue le mélange réactionnel avec de l'eau et on extrait le mélange dilué plusieurs fois avec du chloroforme. On réunit les extraits chloroformiques et on lave les extraits réunis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on les sèche. L'évaporation du chloroforme fournit un résidu dont une CCM montre qu'il contient une seule tache principale. On traite une solution étherée du résidu, comprenant la trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine formée dans la réaction précédente, par un excès d'acide maléique en solution dans l'éther, en formant ainsi le maléate de la base. On sépare le maléate par filtration et on le recristallise dans un mélange solvant éther-méthanol.

Le maléate de trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine ainsi préparé fond à 168–170°C avec décomposition; 215 mg.

Exemple 3

On peut faire réagir le mésylate préparé dans l'exemple F avec le sel de sodium du méthylmercaptan pour obtenir la trans-dl-5-n-propyl-7-méthylmercaptométhyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine.

Comme mise en évidence de l'utilité des composés de formule I, on a trouvé qu'ils modifient le comportement tournant chez les rats dans un mode opératoire d'essai conçu pour découvrir des composés utilisables pour le traitement du parkinsonisme et utilisant des rats à lésions dues à la 6-hydroxydopamine. Dans cet essai, on utilise des rats à lésions nigro-striatales, préparés par le mode opératoire de Ungerstedt et Arbuthnott, Brain Res., 24, 485 (1970). Un composé ayant une activité potentialisatrice de la dopamine fait que les rats tournent en cercles contralatéraux au côté de la lésion. Après une période de latence, qui varie de composé à composé, on compte le nombre de tours sur une période de 15 minutes.

Les résultats obtenus dans l'essai de composés représentatifs de formule I dans l'essai sur le comportement tournant des rats sont donnés dans le tableau I ci-dessous. Les composés sont dissous dans de l'eau et la solution aqueuse est injectée aux rats par voie intrapéritonéale à une dose de 1 mg/kg. Dans le tableau, la colonne 1 donne le nom du composé, la colonne 2 le pourcentage d'animaux d'essai présentant un comportement tournant, et la colonne 3 donne le nombre moyen de tours observés dans les 15 premières minutes après la fin de la période de latence.

Tableau I

Nom du composé	% de rats présentant un comportement tournant	Nombre moyen de tours par rat
maléate de dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine maléate de trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine	100	169
	33	20

Les composés de formule I sont également utiles comme inhibiteurs de la prolactine et, en tant que tels, on peut les utiliser dans le traitement d'une lactation inappropriée, comme une lactation post-partum et la galactorrhée. Comme mise en évidence de l'utilité des composés dans le traitement de maladies dans lesquelles il est désirable de réduire le niveau de prolactine, on a montré que les composés de formule I inhibent la prolactine en utilisant le mode opératoire suivant.

On loge des rats mâles adultes de la souche Sprague-Dawley pesant environ 200 g dans une pièce à air conditionnée avec des éclairages donnés (lumière de 6 heures à 20 heures) et on les nourrit avec de la pâtée de laboratoire et de l'eau à volonté. Chaque rat reçoit une injection intrapéritonéale de 2,0 mg de réserpine en suspension aqueuse 18 heures avant l'administration du composé sous essai. Le but de la réserpine est de maintenir uniformément élevés les niveaux de prolactine. On dissout les composés sous essai dans de l'éthanol à 10% et on les injecte par voie intrapéritonéale à des doses de 0,5 et 5 mg/kg. Chaque composé est administré, à chaque dose, à un groupe de 10 rats et un groupe témoin de 10 mâles intacts reçoit une quantité équivalente d'éthanol à

10%. Une heure après le traitement, on tue tous les rats par décapitation et on titre la teneur en prolactine de parties aliquotes de 150 µl de sérum.

La différence entre le niveau de prolactine chez les rats traités et le niveau de prolactine chez les rats témoins, divisée par le niveau de prolactine chez les rats témoins, donne le pourcentage d'inhibition de la sécrétion de prolactine attribuable aux composés de formule I. Ces pourcentages d'inhibition sont donnés dans le tableau 2 ci-dessous. Dans le tableau, la colonne 1 donne le nom du composé, et les colonnes 2 et 3 donnent le pourcentage d'inhibition de prolactine aux doses de 0,5 et 5 mg/kg.

Tableau 2

Nom du composé	% d'inhibition de la prolactine à une dose donnée	
	0,5 mg/kg	5 mg/kg
maléate de trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine	-	95
maléate de trans-dl-5-méthyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-2H-pyrrolo[3,4-g]quinoléine	23	90

Pour utiliser les composés de formule I pour inhiber la sécrétion de prolactine, pour traiter le syndrome de Par-

kinson ou pour toute autre action pharmacologique, on administre un composé de formule I ci-dessus dans laquelle R² est un groupement alkyle en C₁-C₃ ou allyle et R¹ est H ou un groupement alkyle en C₁-C₃ ou un de ses sels formés avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à un sujet souffrant de parkinsonisme ou ayant besoin de voir son taux de prolactine réduit, en quantité efficace pour traiter le parkinsonisme ou pour réduire le niveau de prolactine. On préfère l'administration par voie orale. Si l'on utilise l'administration par voie parentérale, l'injection se fait de préférence par voie sous-cutanée en utilisant une composition pharmaceutique appropriée. D'autres modes d'administration parentérale, comme les voies intrapéritonéale, intramusculaire ou intraveineuse, sont également efficaces. En particulier, avec l'administration intraveineuse ou intramusculaire, on utilise un sel pharmaceutiquement acceptable soluble dans l'eau. Pour l'administration par voie orale, on peut également mélanger le composé, soit sous forme de base libre, soit sous forme d'un sel, avec des excipients pharmaceutiques classiques et l'introduire dans des capsules de gélatine s'emboîtant vides ou en faire des comprimés. L'intervalle des doses par voie orale est d'environ 0,01 - 10 mg/kg de poids corporel et la dose parentérale va d'environ 0,0025 à 2,5 mg/kg. Des doses intrapéritonéales de 10 à 30 mg/kg de dichlorhydrate de trans-dl-5-n-propyl-4,4a,5,6,7,8,8a,9-octahydro-pyrrolo[3,4-g]quinoléine n'entraînent pas de morts, mais des doses de 100 à 300 mg/kg sont fatales, indiquant une DL₅₀ de l'ordre de 30 à 100 mg/kg.