Selektive Dopamin D-2 Autorezeptor Agonisten mit 8-Azaindol Substruktur: Synthese und theoretische Untersuchungen

Peter Gmeiner* und Josef Sommer

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität, Sophienstraße 10, 80333 München

Eingegangen am 5. Oktober 1993

Ausgehend vom 1,3-dipolaren Cycloadditionsprodukt 6a wird der *peri*anellierte β -Ketoester 7 dargestellt. 7 wird als zentrales Zwischenprodukt für zwei Synthesevarianten des D-2 Autorezeptoragonisten 5 verwendet, wobei die Aminfunktion über elektrophile Aminierung bzw. *Curtius* Abbau eingebaut wird. Die Ladungsverteilung im aromatischen Bereich von 5 wurde mit quantenchemischen Verfahren berechnet und mit der von Ergolinderivaten verglichen. Dabei wurden *ab-initio* Kalkulationen und semiempirische Methoden gegenübergestellt.

Dopamin D-2 Autorezeptor Agonisten sind von großem Interesse bei der Entwicklung atypischer Neuroleptika¹⁾. Dabei soll durch eine Hemmung der Dopamin Bereitstellung eine subtile Regulation der Neurotransmittertransmission, ohne extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen, ermöglicht werden.

Wir haben kürzlich berichtet, daß die gezielte strukturelle Modifikation der bi- und tricyclischen Ergolinanaloga 1 und 4 zu Verbindungen mit selektiver Aktivität am Dopamin D-2 Autorezeptor führt^{2,3)}. Besonders hohe Affinität zeigten das (S)-Enantiomer des Aminoindolizins 2 und das Pyrazolochinolin 5, deren molekulare elektrostatische Potentiale (MEPs) gut mit dem MEP des Dopaminkonformeren 3 korrelieren. Wir nehmen deshalb an, daß der natürliche Neurotransmitter in der gestreckten Konformation 3 an den präsynaptisch lokalisierten D-2 Rezeptor bindet. Charakteristisch für 3 ist weiterhin eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung, bei der die 3-OH Gruppe als H-Brückenbindungsdonator fungiert. Solche Struktur-Aktivitätsbetrachtungen sollen uns bei der zielgerichteten Suche neuer hochselektiver Liganden behilflich sein^{4,5)}.

Wir berichten hier über die Synthese des am D-2 Autorezeptor aktiven Pyrazolochinolins 5. Außerdem werden die Ergebnisse quantenchemischer Untersuchungen vorgestellt. Basierend auf *ab-initio* Kalkulationen sowie semiempirischen Verfahren wurden dabei die elektronischen Eigenschaften der dimethylsubstituierten Pyrazolopyridin-Partialstruktur des selektiven D-2 Autorezeptor Agonisten 5 berechnet und mit den Werten für das Dimethylindol-Fragment der Leitstruktur 4⁶ verglichen.

Synthese

Für die Darstellung des tricyclischen β -Arylethylaminderivats **5** aus dem Keton **8** sollte ein von uns etabliertes Verfahren zur elektrophilen Aminierung mit anschließendem reduktiven Abbau verwendet werden⁷⁾. Dabei sollte **8** deprotoniert, mit Dibenzylazodicarboxylat umgesetzt und das Additionsprodukt durch stereoselektive L-Selectride^R

Selective Dopamine D-2 Autoreceptor Agonists with 8-Azaindole Substructure: Synthesis and Theoretical Investigations

Starting from the 1,3-dipolar cycloaddition product **6a** the *peri*-fused β -ketoester 7 is prepared. 7 is employed as a key intermediate for the synthesis of the D-2 autoreceptor agonist 5. Two alternative approaches are used for installing the amino function: electrophilic amination and *Curtius* rearrangement. The distribution of charge of the aromatic moiety of 5 has been determined by molecular orbital calculations and compared to the respective values of the ergolines. The results of *ab-initio* calculations and semi-empirical methods have been compared.



Schema 1

Reduktion, Hydrogenolyse und N-Alkylierung in die Zielverbindung 5 übergeführt werden. 8 sollte durch Hydrolyse und Decarboxylierung des *Dieckmann* Cyclisierungsprodukts 7 zugänglich sein⁸⁾. Der β -Ketoester 7 eröffnet über eine Reduktion der Ketogruppe, Esterhydrolyse zu 9 und anschließenden *Curtius* Abbau eine zweite Synthesevariante, die ebenfalls verifiziert werden sollte. Die Darstellung des zentralen Zwischenprodukts 7 sollte durch Kettenverlängerung und anschließende intramolekulare Esterkondensation des Pyrazolo[1,5-a]pyridins 6 erfolgen. Zur Synthese von 6 war eine 1,3-dipolare Cycloaddition geplant⁹).

Für die Reaktion des 3-hydroxymethylsubstituierten N-Aminopyridiniummesitylats **10a** mit 3-Phenylpropiolsäureester sind komplexe Produktgemische beschrieben, wobei das gewünschte Cycloadditionsprodukt nur in Ausbeuten < 1% isoliert werden konnte¹⁰). Wir haben deshalb die O-



Schema 2

Benzyl geschützten Derivate synthetisiert. Dabei wurde 3-Benzyloxymethylpyridin¹¹⁾ mit Hydroxylamin-O-mesitylensulfonat¹²⁾ zum N-Aminopyridiniumsalz **10b** umgesetzt. Die 1,3-dipolare Cycloaddition von **10b** mit Propiolsäureethylester in Gegenwart von K₂CO₃ lieferte unter Oxidation ein 1:2 Produktgemisch der Regioisomere **6b** und **11b**. Nach chromatographischer Reinigung betrug die Ausb. des gewünschten 4-Benzyloxymethylderivats **6b** nur 11%. Überraschenderweise konnten bei der analogen Umsetzung des ungeschützten Pyridiniumsalzes **10a** akzeptable Ausb. (42%) erzielt werden, wobei das 4-Hydroxymethyl-Regioisomer **6a** bevorzugt entstand (**6a**:**11a** = 3:2). Beide Isomere können sc leicht getrennt werden.



Schema 3

Die Aktivierung der Hydroxygruppe von 6a gelang durch Überführung in das Mesylat 12 und anschließendes Erhitzen mit Nal in Aceton (Ausb. des Iodids 13 über beide Stufen 80%). Zur Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 15 wurde das Iodid 13 mit dem Esterenolat 14, das aus Ethylacetat und LDA hergestellt wurde, umgesetzt. Die Dieckmann Cyclisierung des Diesters 15 mit Hilfe von NaHMDS in THF lieferte in 91proz. Ausb. den gewünschten Tricyclus 7. Wurde stattdessen ein Überschuß von NaH in THF/HMPA verwendet, so wurde ausschließlich das Phenolderivat 16a isoliert. Die beobachtete 1,5-H Verschiebung verläuft vermutlich über ein tricyclisches aromatisches Dianion, dessen Protonierung offensichtlich zum 8-H Pyrazolochinolin Derivat 16a führt. Auch das 6-H Tautomer 16b konnte neben 16a nach Erhitzen von 15 mit KHMDS/THF im Druckrohr nachgewiesen werden.



Schema 4

Die Strukturzuordnung der Cyclisierungsprodukte erfolgte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Charakteristisch für 7 sind zwei Doppeldubletts bei 3.45 und 3.72 ppm für die Protonen an C-5 sowie ein Triplett für die benachbarte Position 4, dessen tertiäre Struktur durch ¹³C-DEPT Experimente bestätigt werden konnte. - Im ¹H-NMR-Spektrum von 16a werden die olefinischen Protonen 6-H und 7-H sowie das aromatische Proton 5-H bei 5.86, 6.57 und 7.32 ppm angezeigt. Ein verbreitertes Singulett für die Protonen an C-8 läßt bei höherer Auflösung (Gauß Multiplikation, zerofilling) Kopplungen von 3 Hz erkennen, die, dem ¹H¹H Cosy Spektrum zufolge, auf Wechselwirkungen mit den Protonen 6-H und 7-H zurückzuführen sind. NOE Experimente bestätigten die Lage der olefinischen Doppelbindung. So bewirkt eine Sättigung der 5-H Resonanz eine Verstärkung des 6-H Peaks, während durch Einstrahlen im Frequenzbereich des 6-H Protons eine Intensitätserhöhung des 7-H Signals hervorgerufen wird. Charakteristisch für das ¹H-NMR-Spektrum des Isomers 16b ist das verbreiterte Singulett der allylischen CH2-Gruppe bei 3.78 ppm, das, im Vergleich zur H₂C-8 Position von 16a, etwa 1.5 ppm hochfeldverschoben ist.

Zur Synthese der Zielverbindung 5 über elektrophile Aminierung wurde der β -Ketoester 7 in konz. HCl in das Keton 8 übergeführt, das nach Deprotonierung mit LiHMDS glatt mit Dibenzylazodicarboxylat zum geschützten Hydrazinoketon 17 reagiere. Sterisch kontrollierte cis-Reduktion mit L-Selectride^R bei -78°C lieferte nach Erwärmen des Ansatzes auf Raumtemp, das erwartete Oxazolidinon 18. Wir konnten kürzlich zeigen, daß sich Pyrazolo[1,5-a]pyridine unter Pd-Katalyse zu den entspr. 4,5,6,7-Tetrahydroderivaten hydrieren lassen¹³⁾. Für den hydrogenolytischen Abbau von 18 mußten deshalb Reaktionsbedingungen gefunden werden, die nur in geringem Maß zur Reduktion des aromatischen Systems führen. Die besten Ergebnisse konnten dabei mit Pd/C und Raney-Nickel als Cokatalysator erzielt werden. Bei 60°C und 50 bar H₂-Druck konnten nach 2 h Reaktionszeit 38% des Amins 19a isoliert werden. Dabei wurden in einem Schritt die beiden benzylischen C,O-Bindungen gespalten, die entstandenen Carbaminsäuren decarboxyliert und die Hydrazinstruktur durch N,N-Spaltung zum prim. Amin abgebaut. Partielle Hydrierung der Pyrazolopyridinstruktur war als Nebenreaktion zu beobachten und lieferte in 10% Ausbeute ein 7:3 trans/cis Isomerengemisch des Tetrahydroderivats 20³).

Ahnliche Chemoselektivitätsprobleme erwarteten wir beim alternativen Syntheseweg über *Curtius*-Abbau. Die Reduktion des β -Ketoesters 7 zum methylenanalogen Ester 9 war deshalb nicht direkt sondern zweistufig, also über den



Hydroxyester 21 geplant. Die Umsetzung von 16a mit NaBH₄ in EtOH führt in 61proz. Ausb. zu einem cis/trans Diastereomerengemisch der Alkohole 21a,b im Verhältnis 7:3. Unter Verwendung von Ultraschall gelang die Pd-katalysierte Hydrogenolyse der benzylischen OH-Grupen von 21a,b. Neben dem erwarteten Reduktionsprodukt 22 entstand jedoch auch das chromatographisch nicht abtrennbare Isomer 23. Die ungereinigte Reaktionslösung wurde deshalb nach Abtrennen des Katalysators mit NaOH in DME/H₂O versetzt, wobei selektive Hydrolyse des aliphatischen Esters 22 zu beobachten war. Nach dem Abtrennen der Carbonsäure 9 durch Ausschütteln wurde 23 mit NaOH/Dioxan/H2O zu 24 hydrolysiert. Modifizierter Curtius-Abbau von 9 mit Hilfe von Diphenylphosphorsäureesterazid und Triethylamin in Acetonitril lieferte das prim. Amin 19a in 62proz. Ausb.

Das Dipropylamin 5 wurde durch Umsetzung von 19a mit Propionaldehyd und NaCNBH₃ hergestellt. Die Isolierung des Monopropylamins 19b gelang durch vorzeitiges Abbrechen der Reaktion.

Theoretische Untersuchungen

Ergolinderivate sowie der Tricyclus 4 mit Ergolinteilstruktur sind als Dopamin D-2 Agonisten mit deutlicher postsynaptischer Aktivität beschrieben⁶⁾. Das Azaanaloge 5 bindet dagegen selektiv an den präsynaptisch lokalisierten D-2 Autorezeptor, wie unsere Rezeptorbindungsstudien am mit [³H]-SND 919 markierten Rezeptor zeigten⁴). Da 4 und 5 isosterische Eigenschaften besitzen, ist die Selektivität von 5 offensichtlich auf die veränderten elektrostatischen Bedingungen zurückzuführen, die durch das zusätzliche N-Atom hervorgerufen werden. Wir haben deshalb die Ladungsverteilung der Partialstruktur B des selektiven Autorezeptor Agonisten 5 mit der Dimethylindolteilstruktur A der nichtselektiven Ergolinderivate verglichen. Dazu wurden die Orbitale der Heterocyclen A und B nach der Hartree Fock Methode innerhalb des GAUSSIAN 92 Programms¹⁴⁾ berechnet. Als Basissatz dieses ab-initio Verfahrens wurde 6-31 G* verwendet. Die so erhaltenen Partialladungen wurden anschließend für die Berechnung molekula-





rer elektrostatischer Potentiale (MEPs) verwendet. MEPs charakterisieren elektrische Felder, die bei der Annäherung von Ladungen, z.B bei der Rezeptorerkennung eines Liganden, auftreten. Da quantenchemische *ab-initio* Verfahren einen großen Rechenaufwand (hohe CPU-Zeiten) erfordern, der häufig nur mit Supercomputern bewältigt werden kann, wurde die Ladungsverteilung auch unter Verwendung des einfacheren STO-3G Basissatzes sowie mit semiempirischen Methoden innerhalb des Programmpakets MOPAC 6.0^{15} bestimmt und deren Genauigkeit durch Vergleich mit den 6-31 G* Berechnungen ermittelt¹⁶.

In den Abb. 1 und 2 sind die Punktladungen der aromatischen C- und N-Atome der geometrieoptimierten Strukturen¹⁷⁾ von A und B (Bezifferung entspricht der Ausgabe des Computerprogramms) graphisch dargestellt. Eine vollständige Auflistung der Punktladungen ist in den Tab. 1 und 2 im Experimentellen Teil zu finden. Die Gegenüberstellung zeigt, daß die Ergebnisse der verschiedenen Rechenverfahren stark divergieren. Die größten Abweichungen von der HF/6-31 G* Berechnung liefert dabei die PM 3 Methode, deren Partialladungen sich häufig auch dem Vorzeichen nach unterscheiden. Beim Vergleich mit dem AM 1 Verfah-



Abb. 1: Graphische Darstellung von Partialladungen des Dimethylindols A, ermittelt durch quantenchemische Berechnungen.

ren sind die Abweichungen zwar geringer, jedoch sind die Werte wenig charakteristisch (die Partialladungen aller C-



Abb. 2: Graphische Darstellung von Partialladungen des Pyrazolopyridinderivats B, ermittelt durch quantenchemische Berechnungen.

und N-Atome von A und B liegen im Intervall zwischen -0.22 und 0). Auch die mit Hilfe von STO3-G und MNDO ermittelten Punktladungen unterscheiden sich deutlich von den 6-31 G* Werten. Jedoch wird hier ein qualitativ ähnliches Bild von der Ladungsverteilung vermittelt. Durch Multiplikation der Werte mit einem Proportionalitätsfaktor 3 nähern sich die Partialladungen, vor allem die mit Hilfe von HF/STO3-G berechneten, sehr gut an die 6-31 G* Werte an. Für direkte Vergleiche bieten beide Methoden, auch ohne Verwendung eines Faktors, eine praktikable Alternative.

Basierend auf den mit HF/6-31 G^{*} berechneten Punktladungen wurden die *Coulomb*'schen Wechselwirkungen von A und B gegenüber einer positiven "Sonde" berechnet. Abb. 3 und 4 zeigen die elektrostatischen Isopotentiallinien für -2.5 (schwarz) und +2.5 kcal/mol (grau). Die untere Darstellung ergibt sich jeweils durch eine 90° Linksdrehung des Moleküls um die y-Achse. Im Vergleich zu den Isopotentiallinien des Indolderivats A zeigen die MEPs des Azaindols B in der Vorderansicht eine deutliche Polarisierung von links oben nach rechts unten. Unserer Arbeitshypothese zufolge bewirken diese charakteristischen elektrostatischen





Abb. 4: elektrostatische Isopotentiallinien für B bei -2.5 (schwarz) und +2.5 kcal/mol (grau) in der Vorderansicht (oben) sowie nach Linksdrehung um 90° um die y-Achse (unten). Die Ergebnisse basieren auf *ab-initio* Berechnungen (HF Methode, Basissatz = 6-31 G^{*}).

Abb. 3: elektrostatische Isopotentiallinien für A bei -2.5 (schwarz) und +2.5 kcal/mol (grau) in der Vorderansicht (oben) sowie nach Linksdrehung um 90° um die y-Achse (unten). Die Ergebnisse basieren auf *ab-initio* Berechnungen (HF Methode, Basissatz = $6-31 \text{ G}^*$).

Eigenschaften, die gut mit denen des Catecholfragments in der Dopaminkonformation 3 übereinstimmen⁴⁾, die Selektivität des D-2 Agonisten 5 für den präsynaptisch lokalisierten Rezeptor.

Wir danken Herm Prof. F. Eiden für die großzügige Förderung dieser Arbeit sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen. Dem Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften danken wir für die wertvolle Zusammenarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: THF wurde über Na/Benzophenon frisch destilliert, die übrigen Lösungsmittel sowie flüssige Reagenzien wurden ebenfalls durch Destillation gereinigt. Reaktionen wurden, wenn nicht anders beschrieben, unter getrocknetem N₂ durchgeführt. Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktgerät nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi).- CHN-Analysen: CHN-Elementaranalysator Rapid.- Massenspektren: 5989 A Mass Spektrometer mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface (Fa. Hewlett Packard) sowie Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian).- NMR-Spektren: JNM-GX 400, 400 MHz (Jeol).- IR-Spektren: Infrared Spectrophotometer 881 (Perkin-Elmer).- DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 (Merck).-Flash-Chromatographie: Kieselgel 60 Korngröße 0.040-0.063 mm (Merck).

(\pm) -4-Dipropylamino-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin (5)

Eine Lösung von 19a (43 mg, 0.25 mmol) und Propionaldehyd (166 μ l, 2.3 mmol) in 5 ml MeOH wurde mit NaCNBH₃ (30 mg, 0.48 mmol) 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 2 ml 2N HCl wurde 15 min gerührt, mit Et₂O extrahiert und die Wasserphase mit 2N NaOH alkalisiert. Dann wurde mit CH₂Cl₂ mehrmals extrahiert, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂, MeOH 97:3) gereinigt. Farbloses Öl, Ausb. 51 mg (80%).-C₁₆H₂₃N₃ (257.4) Ber. C 74.7 H 9.01 N 16.3 Gef. C 74.6 H 9.00 N 16.4 Mol.-Masse 257 (ms).- IR (NaCl): 2960, 2930 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.84 (t, J = 7 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.41 (sext, J = 7 Hz, 4H, 2 CH₂CH₂CH₃), 2.47 (t, J = 7 Hz, 4H, 2 CH₂CH₂CH₃), 2.75 (dd, J = 15; 11 Hz, 1H, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 2.83-2.95 (m, 3H, 3-H_{äq}, 5-H_{äq}, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 3.14-3.21 (m, 1H, 4-H), 6.56 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 6.62 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.61 (s, 1H, 2-H), 8.11 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).

Ethyl-4-hydroxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (6a)

Eine Lösung von 3-Hydroxymethylpyridin (16.2 g, 149 mmol) in CH₂Cl₂ (150 ml) wurde bei 0°C zu einer über MgSO₄ getrockneten Lösung von Hydroxylamin-O-mesitylensulfonsäure¹² (35.5 g , 149 mmol, 90% Gehalt) in 150 ml CH2Cl2 getropft. Man ließ den Ansatz auf Raumtemp. kommen und rührte 1 h. Nach Zugabe von 200 ml Et₂O schied sich ein Öl ab, das nach mehrmaligem Waschen mit Et₂O i.Vak. getrocknet wurde. Der Rückstand (10a) wurde in 200 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von gepulvertem K₂CO₃ (27.4 g, 198 mmol) wurde Propiolsäureethylester (14.2 g, 145 mmol) zugetropft. Nach 1.5 h kräftigem Rühren an der Luft wurde i. Hochvak. schonend eingeengt, NaHCO₁-Lösung zugegeben und mit CH2Cl2 extrahiert. Die org. Phase wurde mit N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 7:3 - 4:6) gab 8.2 g (25%) 6a sowie 5.6 g (17%) 11a.- 6a: Farbloser Feststoff, Schmp. 113°C.- C11H12N2O3 (220.2) Ber. C 60.0 H 5.49 N 12.7 Gef. C 59.8 H 5.5 N 12.7 Mol.-Masse 220 (ms).- IR (KBr): 3260; 3110; 2970; 2930; 1700 cm^{-1} .- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 4.39 (g, J = 7 Hz, 2H, CO_2CH_2), 4.90 (d, J = 8 Hz, 2H, CH_2OH), 5.15 (t, J = 8 Hz, 1H, OH), 6.94 (t, J = 6.6 Hz, 1H, 6-H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 5-H), 8.48 (s, 1H, 2-H), 8.49 (d, J = 6.6, Hz, 1H, 7-H).

Cave! Hydroxylamin-O-mesityl-sulfonsäure kann sich verpuffungsartig zersetzen. Dies geschieht dann, wenn die Substanz trocken und ungekühlt ist. Insbesondere ist zu vermeiden: Eindampfen, Trocknen i.Vak., Lagerung über -20°C. Bei der Handhabung zu empfehlen ist: Schutzscheibe verwenden, Substanz in genügend großen, offenen Gefäßen handhaben, direkt nach der Herstellung weiterverarbeiten.

Ethyl-4-benzyloxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (6b)

Zu einer Lösung von 199 mg (1 mmol) 3-Benzyloxymethylpyridin¹¹⁾ in 2 ml CH2Cl2 wurde bei 0°C eine Lösung von 215 mg (1 mmol) Hydroxylamin-O-mesitylensulfonsäure⁴⁹⁾ in 8 ml CH₂Cl₂ getropft. Nach 1 h bei 0°C, wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wurde eingeengt, mit Et₂O versetzt und über Nacht bei -20°C gelagert. Dann wurde dekantiert, der Rückstand (10b) mit Et₂O gewaschen und i.Vak. getrocknet. Nach Zugabe von 10 ml DMF und fein gepulvertem K₂CO₃ (207 mg; 1.5 mmol) wurde eine Lösung von Propiolsäureethylester (108 mg; 1.1 mmol) in 5 ml DMF zugetropft. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemp. wurde die Mischung i. Hochvak. schonend eingeengt und nach Zusatz von ges. NaHCO3-Lösung mit Et₂O extrahiert. Die Et₂O-Phase wurde mit 2N HCl und Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingedampft. Reinigung des Rückstandes durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 9:1) gab 33 mg (11%) 6b und 55 mg (18%) 11b.- 6b: Farbloser Feststoff, Schmp. 59°C.- C18H18N2O3 (310.4) Ber. C 69.7 H 5.85 N 9.0 Gef. C 69.7 H 5.96 N 8.6 Mol.-Masse 310 (ms).- IR (KBr): 3030; 2980; 2900; 1715 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.38 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃); 4.32 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.72 (s, 2H, PhCH₂), 5.24 (s, 2H, PhCH₂OCH₂), 6.94 (t, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.27-7.41 (m, 5H, Ph), 7.61 (d, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 8.42 (s, 1H, 2-H), 8.44 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H).

(±)-Ethyl-4,5-dihydro-3-oxo-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin-4-carboxylat (7)

Zu einer Lösung von 15 (930 mg, 3.2 mmol) in 60 ml THF wurden bei 0°C 6.9 ml NaHMDS-Lösung (1 M in THF) getropft. Der Ansatz wurde 20 min gerührt, in 100 ml ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 6:4) gereinigt. Farbloser Feststoff, Schmp. 118°C, Ausb. 710 mg (91%).- C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.3) Mol.-Masse 244 (ms). Ber. C 63.9 H 4.95 N 11.5 Gef. C 64.0 H 4.88 N 11.4.- IR (KBr): 3090; 3045; 2985; 2905; 1730; 1675 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 3.45 (dd, J = 16.9; 6.6 Hz, 1H, 5-H_{kq}), 3.72 (dd, J = 16.9; 7.7 Hz, 5-H_{ax}), 3.85 (t, J = 7 Hz, 1H, 4-H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂), 6.99 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 8.33 (s, 1H, 2-H), 8.41 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 14.3 (CH₃), 30.2 (H₂C-5), 54.8 (HC-4), 61.9 (OCH₂), 109.1 (C-5a), 115.4 (HC-6), 123.8 (HC-6), 126.4 (C-2a), 126.8 (HC-8), 140.5 (HC-2), 143.5 (C-2b), 170.2 (CO₂), 184.2 (C-3).

4,5-Dihydro-3-oxo-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin (8)

Eine Lösung von 7 (1400 mg, 5.74 mmol) in 50 ml MeOH und 15 ml 6N HCl wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Na₂CO₃ und ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 1:1) gereinigt. Farbloser Feststoff, Schmp. 122°C, Ausb. 890 mg (90%).- $C_{10}H_8N_2O$ (172.2) Ber. C 69.8 H 4.68 N 16.3 Gef. C 69.6 H 4.61 N 16.1 Mol.-Masse 172 (ms).- IR (KBr): 3100; 3040; 2970; 2920; 1660 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.85 (t, J = 7 Hz, 2H, 4-H₂), 3.32 (t, J = 7 Hz, 2H, 5-H₂), 6.95 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.22 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 8.32 (s, 1H, 2-H), 8.39 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).

(±)-4,5-Dihydro-3H-pyrazolo[4,3,2-ij]chinolin-4-carbonsäure (9)

200 mg Pd/C (10%) wurden in 5 ml DME bei 70°C und 50 bar H₂-Druck im Ultraschallbad vorhydriert. Dann wurde eine Lösung von **21a**,b (150 mg, 0.61 mmol) in 3 ml DME zugegeben und unter den oben angegebenen Bedingungen 3 h hydriert. Nach Abfiltrieren wurden zum Filtrat 2 ml 2N NaOH gegeben, anschließend wurde 2 h bei Raumtemp. kräftig gerührt. Nach Zugabe von 5 ml H₂O wurde mit Et₂O extrahiert (die Etherphase diente zur Darstellung von **24**), die H₂O-Phase mit 2N HCl angesäurert (pH 3-4) und mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingedampft. Farbloser Feststoff, Schmp. 266°C, Ausb 55 mg (45%).- C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.2) Ber. C 65.3 H 4.99 N 13.9 Gef. C 65.5 H 5.04 N 13.7 Mol.-Masse 202 (ms).- IR (KBr): 3440; 3110; 3050; 2910; 1705 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 2.96-3.03 (m, 1H, 4-H), 3.05-3.15 (m, 2H, 3-H_{ax}, 5-H_{ax}), 3.19-3.24 (m, 2H, 3-H_{ig}, 5-H_{ig}), 6.79 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 6.88 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.71 (s, 1H, 2-H), 8.24 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).

Ethyl-6-hydroxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (11a)

Darstellung s. **6a**; **11a**: Hellgelber Feststoff, Schmp. 107°C.-C₁₁H₁₂N₂O₃ (220.2) Ber. C 60.0 H 5.49 N 12.7 Gef. C 59.8 H 5.84 N 12.5 Mol.-Masse 220 (ms).- IR (KBr): 3440; 3080; 2980; 2920; 1665 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.16 (t, J = 5 Hz, 1H, OH), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 4.78 (d, J = 5 Hz, 2H, CH₂OH), 7.41 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 8.38 (s, 1H, 2-H), 8.53 (s, 1H, 7-H).

Ethyl-6-benzyloxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (11b)

Darst. s. 6b; 11b: Farbloser Feststoff, Schmp. 29°C.- $C_{18}H_{18}N_2O_3$ (310.4) Ber. C 69.7 H 5.85 N 9.0 Gef. C 69.4 H 6.03 N 9.1 Mol.-Masse 310 (ms).- IR (NaCl): 3080; 3020; 2980; 2860; 1700 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 4.59 (s, 2H, CH₂OCH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂OCH₂), 7.31-7.38 (m, 5H, Ph), 7.41 (d, J = 9 Hz, 1H, 5-H), 8.14 (d, J = 9 Hz, 1H, 4-H), 8.39 (s, 1H, 2-H), 8.53 (s, 1H, 7-H).

Ethyl-4-mesyloxymethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (12)

Darst. s. 13; Farbloser Feststoff, Schmp. 66°C.- $C_{12}H_{14}N_2O_5S$ (298.3) Ber. C 48.3 H 4.73 N 9.4 Gef. C 48.2 H 4.86 N 9.4 Mol.-Masse 298 (ms).-IR (KBr): 3100; 3030; 2995; 2905; 1705; 1350; 1180 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.06 (s, 3H, CH₃SO₃), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.93 (s, 2H, CH₂OSO₂), 6.93 (t, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.50 (d, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 8.40 (s, 1H, 2-H), 8.48 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H).

Ethyl-4-iodomethyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carboxylat (13)

Zu einer Lösung von **6a** (4 g, 18 mmol) in 80 ml Tetrahydrofuran wurden nacheinander Triethylamin (2226 mg, 22 mmol) und Methansulfonsäurechlorid (2519 mg, 22 mmol) getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde abgesaugt, das Filtrat eingeengt und anschließend i. Hochvak. getrocknet. Der Rückstand (**12** in analysenreiner Form) wurde in 150 ml Aceton mit NaI (33 g, 0.22 mol) 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, die Lösung eingeengt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach erneutem Eindampfen wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 9:1 - 1:1) gereinigt. Gelbe Kristalle, Schmp. 126°C, Ausb. 4.8 g (81%).- C₁₁H₁₁IN₂O₂ (330.1) Ber. C 40.0 H 3.36 N 8.5 Gef. 40.0 H 3.31 N 8.6 Mol.-Masse 330 (ms).- IR (KBr): 3100; 3060; 2980; 2910; 1690 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (t, J = 7

Hz, 3H, CH₃), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 5.38 (s, 2H, CH₂I), 6.89 (t, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.43 (d, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 8.47 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 8.48 (s, 1H, 2-H).

Ethyl-3-(3-ethoxycarbonyl-pyrazolo[1,5-a]pyridin-4-yl)-propionat (15)

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (2.25 ml, 16 mmol) in 32 ml THF wurden bei -78°C 8.75 ml n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) getropft. Die Lösung wurde 0.5 h bei 0°C gerührt und wieder auf -78°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von EtOAc (1145 mg, 13 mmol) in 20 ml THF innerhalb von 30 min zugetropft. Nach tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 13 (3560 mg, 10.8 mmol) in 20 ml THF wurde auf 0°C erwärmt. Nach 45 min wurde der Ansatz in 100 ml ges. NaHCO3-Lösung gegossen und mit Et2O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 9:1) gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 54°C, Ausb. 2450 mg (78%).- Ber. C 62.1 H 6.25 N 9.7 Gef. C 62.2 H 6.35 N 9.6 Mol.-Masse 290 (ms).- IR (KBr): 3110; 2985; 2920, 1735; 1690 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2CO_2CH_2CH_3$), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H, $ArCO_2CH_2CH_3$), 2.69 (t, J = 7 Hz, 2H, ArCH₂), 3.63 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂CO₂Et), 4.10 (q, J = 7 Hz, 2H, $CH_2CO_2CH_2$, 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H, ArCO₂CH₂), 6.87 (t, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.24 (d, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 8.42 (d, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 8.45 (s, 1H, 2-H).

Ethyl-3-hydroxy-8H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin-4-carboxylat (16a)

Ethyl-3-hydroxy-6H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin-4-carboxylat (16b)

Eine Lösung von 15 (270 mg, 0.93 mmol) in 15 ml THF und 3 ml HMPA wurde mit NaH (60 mg, 2.5 mmol) bei 100°C für 1.5 h in einem Druckrohr erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 20 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, anschließend wurde mit Et_2O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 7:3) gereinigt.

16a: Farbloser Feststoff, Schmp. 105°C, Ausb. 150 mg (66%).-C₁₃H₁₂N₂O₃ (244.3) Ber. C 63.9 H 4.95 N 11.5 Gef. C 63.8 H 5.03 N 11.4 Mol.-Masse 244 (ms).- IR (KBr): 3400; 3040; 2975; 2905; 1650 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂), 5.27 (t, J = 3 Hz, 2H, 8-H₂), 5.86 (ddd, J = 10; 3; 3 Hz, 1H, 7-H), 6.57 (ddd, J = 10; 2; 2 Hz, 1H, 6-H), 7.32 (s, 1H, 5-H), 8.09 (s, 1H, 2-H), 12.34 (s, 1H, OH).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 14.3 (CH₃), 48.8 (H₂C-8), 61.1 (CO₂CH₂), 103.1 (C-2a), 111.3, 111.7 (C-4, C-5a), 120.9 (HC-5), 122.0 (HC-7), 122.4 (HC-6), 133.4 (HC-2), 141.7 (C-2b), 159.9 (C-3), 171.4 (CO₂).

29 mg 15 (0.1 mmol) wurden in 3 ml THF mit KHMDS-Lösung (0.16 ml, 0.66 M in Toluol) I h bei 100°C in einem Druckrohr gerührt. Durch Flash-Chromatographie konnten geringe Mengen von 16a und 16b isoliert werden.

16b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 3.79 (br s, 2H, 6-H₂), 4.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 5.26 (ddd, J = 8; 4; 4 Hz, 1H, 7-H), 7.05 (ddd, J = 8; 2; 2 Hz, 1H, 8-H), 7.46 (s, 1H, 5-H), 8.00 (s, 1H, 2-H), 12.01 (s, 1H, OH).

Dibenzyl-1-(4,5-dihydro-3-oxo-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin-4-yl)-1,2hydrazindicarboxylat (17)

Zu einer Lösung von 8 (457 mg, 2.65 mmol) in 30 ml THF wurden bei -78°C 2.9 ml LiHMDS-Lösung (1.0 M in Hexan) getropft. Nach 30 min wurde dazu mit einer Kanüle eine auf -78°C vorgekühlte Lösung von Azodicarbonsäuredibenzylester (1030 mg, 3.45 mmol) in 20 ml THF getropft. Nach 3 min wurde mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, Ethylacetat 1:1) gereinigt. Farbloser Feststoff, Schmp. 68-72°C, Ausb. 650 mg (52%).-C₂₆H₂₂N₄O₅ (470.5) Ber. C 66.4 H 4.71 N 11.9 Gef. C 66.5 H 4.91 N 11.6 Mol.-Masse 471 (ms) (CI; Methan).- IR (KBr): 3205; 3105; 2980; 1745; 1715; 1675 cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 100°C): δ (ppm) = 3.54 (br s, 2H, 5-H₂), 5.08 (br s, 2H, CH₂Ph), 5.13 (br s, 3H, 4-H, CH₂Ph), 7.06 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (br s, 10 H, Ph), 7.34 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 8.31 (s, 1H, 2-H), 8.62 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H), 9.08 (br s, 1H, NH).

Benzyl-N-(7a,8,9,10a-tetrahydro-9-oxo-7H-[1,3]oxazolo[4,5g]pyrazolo[4,3,2-ij]chinolin-8-yl)carbamat (18)

Zu einer Lösung von 17 (500 mg, 1.06 mmol) in 50 ml THF wurde bei -78°C 1.28 ml L-Selectride^R-Lösung (1 M in THF) getropft. Nach 3 h bei -78°C wurde das Kühlbad entfernt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung wurde mit Et₂O extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 1:1) gereinigt. Farbloser Feststoff, Schmp. 58-62°C, Ausb. 350 mg (90%).- $C_{19}H_{16}N_4O_4$ (364.4) Ber. C 62.6 H 4.43 N 15.4 Gef. C 62.8 H 4.58 N 15.3 Mol.-Masse 365 (ms) (CI; Methan).- IR (KBr): 3490; 2965; 1765; 1735 cm⁻¹.- ¹H-NMR ([D₆]DMSO, 100°C): δ (ppm) = 3.20 (d, J = 3 Hz, 2H, 7-H₂), 4.60 (ddd, J = 7; 3; 3 Hz, 1H, 7a-H), 5.11 (s, 2H, CH₂Ph), 5.97 (d, J = 7 Hz, 1H, 10a-H), 6.84 (t, J = 7 Hz, 1H, 5-H), 7.00 (d, J = 7 Hz, 1H, 4-H), 9.33 (br s, 1H, NH).

(±)-4-Amino-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin (19a)

a) Eine Lösung von 9 (110 mg, 0.55 mmol), Et₃N (77 μ l, 0.55 mmol) und Diphenylphosphorsäureesterazid (119 μ l, 0.55 mmol) in 10 ml Acetonitril wurden 2 h bei 60°C gerührt. Die Reaktion wurde IR-spektroskopisch im Abstand von 30 min beobachtet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wurden 2 ml 0.5 N HCl zugesetzt, dann wurde der Ansatz 30 min gerührt. Nach Extraktion mit Et₂O wurde die Wasserphase mit 2N NaOH alkalisiert und anschließend mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂, MeOH 9:1) gereinigt; Ausb. 58 mg (62%).

b) Eine Lösung von **18** (50 mg, 0.14 mmol) in 10 ml EtOH wurde mit Pd/C 10% (10 mg) und Raney-Ni (10 mg) versetzt und 2 h bei 60°C und 50 bar H₂ gerührt. Nach Abfiltrieren und Einengen des Filtrats wurde der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂, MeOH 9:1) gereinigt. Neben 9 mg (38%) **19a** wurden 2.5 mg (10%) **20**³ (*trans:cis* = 7:3) isoliert.

19a: Farblose Kristalle, Schmp. 65°C.- $C_{10}H_{11}N_3$ (173.2) Ber. C 69.3 H 6.40 N 24.3 Gef. C 69.1 H 6.80 N 24.1 Mol.-Masse 173 (ms).- IR (NaCl): 3400; 2930 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.72 (dd, J = 15; 8 Hz, 1H, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 2.79 (dd, J = 15; 8 Hz, 1H, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 3.05 (dd, J = 15; 5 Hz, 1H, 3-H_{aq} oder 5-H_{aq}), 3.11 (dd, J = 15; 5 Hz, 1H, 3-H_{aq} oder 5-H_{aq}), 3.50-3.55 (m, 1H, 4-H_{ax}), 6.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H, 7-H), 6.73 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 6-H), 7.71 (s, 1H, 2-H), 8.21 (d, J = 6.6 Hz, 1H, 8-H).

(±)-4-Propylamino-4,5-dihydro-3H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin (19b)

Eine Mischung von **19a** (40 mg, 0.23 mmol), NaCNBH₃ (30 mg, 0.48 mmol), Propionaldehyd (166 μ l, 2.3 mmol) und 10 ml MeOH wurde bei Raumtemp. gerührt, bis überwiegende Umsetzung zu **19b** beobachtet wurde (ca. 1 h, DC-Kontrolle). Nach Zugabe von 3 ml 0.5 N HCl wurde 15 min gerührt, dann mit Et₂O gewaschen und die Wasserphase nach Alkalisieren mit 2N NaOH mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (CH₂Cl₂, MeOH 97:3) gereinigt. Farbloses Öl, Ausb. 18 mg (36%), daneben 10 mg (17%) **5**.

19b: $C_{13}H_{17}N_3$ (215.3) Ber. C 72.5 H 7.96 N 19.5 Gef. C 72.5 H 8.29 N 19.2 Mol.-Masse 215 (ms).- IR (NaCl): 3460; 2935 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 1.53 (sext, J = 7 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 2.72 (t, J = 7 Hz, 2H, NCH₂CH₂CH₃), 2.77 (dd, J = 15; 8 Hz, 1H, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 2.84 (dd, J = 15; 8 Hz, 1H, 3-H_{ax} oder 5-H_{ax}), 3.11 (dd, J = 15; 4 Hz, 1H, 3-H_{iaq} oder 5-H_{aq}), 3.15 (dd, J = 15; 4 Hz, 1H, 3-H_{iaq} oder 5-H_{iaq}), 3.23-3.29 (m, 1H, 4-H_{ax}), 6.65 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 6.72 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.70 (s, 1H, 2-H), 8.20 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).

(3RS-4RS)-Ethyl-4,5-dihydro-3-hydroxy-3H-pyrazolo[4,3,2-ij]chinolin-4-carboxylat (21a)

(3RS-4SR)-Ethyl-4,5-dihydro-3-hydroxy-3H-pyrazolo[4,3,2-ij]chinolin-4carboxylat (21b)

Eine Mischung von 7 (2 g, 8.2 mmol) und NaBH₄ (400 mg, 10.5 mmol) in 100 ml EtOH wurde 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen wurde ges. NaHCO₃-Lösung (20 ml) zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO₄), i.Vak. eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Petrolether, EtOAc 7:3) gereinigt. Farbloses Öl, Ausb. 1223 mg (61%) **21a** und **21b** im Verh. 7:3.-C₁₃H₁₄N₂O₃ (246.3) Ber. C 63.40 H 5.73 N 11.4 Gef. C 63.51 H 5.71 N 11.3 Mol.-Masse 246 (ms).- IR (NaCl): 3400; 2980; 2930; 1735 cm⁻¹.-**21a**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.91-2.96 (m, 1H, 4-H), 2.99 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.20 (dd, J = 16; 4 Hz, 1H, 5-H_{kq}), 3.39 (dd, J = 15; 12 Hz, 1H, 5-H_{ax}), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂), 5.53 (dd, J = 4; 3 Hz, 1H, 3-H), 6.76 (t, J = 7 Hz, 1H, 7-H), 6.93 (d, J = 7 Hz, 1H, 6-H), 7.96 (s, 1H, 2-H), 8.29 (d, J = 7 Hz, 1H, 8-H).

7,8-Dihydro-6H-pyrazolo[4,3,2-i,j]chinolin-4-carbonsäure (24)

Die bei der Darstellung von 9 gewonnene Et₂O-Phase wurde eingeengt und der Rückstand mit 5 ml Dioxan und 5 ml 2N NaOH 3 h bei Raum-

Tab. 1:	: Partialladunge	n der Struktur	A, ermittelt durch	i quantenche-
mische	Berechnungen	innerhalb der	Programmpakete	GAUSSIAN
92 sow	ie MOPAC 6.0			

A	6-31G*	STO3-G	MNDO	AM1	PM3
N1	-0.836	-0.332	-0.243	-0.214	0.298
C2	0.030	0.034	0.043	-0.089	-0.251
C3	-0.013	-0.029	-0.168	-0.140	-0.133
C4	-0.091	-0.029	-0.052	-0.074	-0.070
C5	0.062	0.013	-0.045	-0.018	-0.011
C6	-0.258	-0.080	-0.075	-0.165	-0.143
C7	-0.198	-0.059	-0.043	-0.107	-0.081
C8	-0.230	-0.089	-0.073	-0.155	-0.114
C9	0.331	0.105	0.036	0.003	-0.173
C10	-0.500	-0.168	0.111	-0.145	-0.032
C11	-0.506	-0.169	0.080	-0.177	-0.070
HI	0.390	0.219	0.207	0.246	0.066
H2	0.216	0.069	0.092	0.165	0.142
H6	0.187	0.049	0.054	0.128	0.104
H7	0.195	0.057	0.056	0.128	0.098
H8	0.200	0.056	0.061	0.131	0.105
H10a	0.165	0.057	-0.015	0.073	0.037
Н10Ь	0.168	0.058	-0.006	0.080	0.043
H10c	0.168	0.058	-0.006	0.080	0.043
Hlla	0.172	0.058	-0.008	0.078	0.042
H10b	0.173	0.061	0.001	0.086	0.049
H10c	0.173	0.061	0.001	0.086	0.049

temp. gerührt. Anschließend wurde mit Et₂O gewaschen, die Wasserphase mit 2N HCl auf pH 2-3 gebracht und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingedampft. Heligelbe Festsubstanz, Schmp. 230°C, Ausb. 28 mg (23%).- C₁₁H₁₀N₂O₂ (202.2) Ber. C 65.3 H 4.99 N 13.9 Gef. C 65.5 H 4.99 N 13.7 Mol.-Masse 202 (ms).- IR (KBr): 2970; 1690 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) = 2.34 (quint, J = 6 Hz, 2H, 7-H₂), 3.07 (t, J = 6 Hz, 2H, 6-H₂), 4.41 (t, J = 6 Hz, 2H, 8-H₂), 7.76 (s, 1H, 5-H), 8.05 (s, 1H, 2-H), 8.35 (s, 1H, 3-H).

Allgemeine Angaben zu den quantenchemischen Berechnungen

Die berechneten Strukturen wurden mit Hilfe des Moduls DOCKING innerhalb des Programmpakets INSIGHT II (Biosym, Techn. Inc., San Diego) Version 2.1.2 aufgebaut und anschließend mit Hilfe des cvff Kraftfelds in DISCOVER Version 3.0 (Biosym. Techn. Inc., San Diego) energieminimiert. Die semiempirischen quantenchemischen Berechnungen wurden mit MNDO, AM 1 und PM 3 innerhalb des Programmpakets MOPAC 6.0¹⁵ ausgeführt. Die Berechnung der Punktladungen stützen

Tab. 2: Partialladungen der Struktur B, ermittelt durch quantenchemische Berechnungen innerhalb der Programmpakete GAUSSIAN 92 sowie MOPAC 6.0

B	6-31G*	STO3-G	MNDO	AM1	PM3
NI	-0.315	-0.180	-0.148	-0.104	-0.299
C2	0.040	0.000	-0.005	-0.132	-0.060
C3	-0.157	-0.043	-0.221	-0.191	-0.207
C4	0.376	0.081	0.070	-0.019	-0.196
C5	0.006	0.011	-0.090	-0.045	-0-009
C6	-0.201	-0.064	-0.013	-0.123	-0.131
C7	-0.285	-0.072	-0.129	-0.175	-0.098
C8	0.136	0.057	0.105	-0.022	-0.206
N9	-0.535	-0.141	-0.106	-0.034	0.490
C10	-0.501	-0.178	0.119	-0.135	-0.020
C 11	-0.506	-0.177	0.083	-0.176	-0.072
H2	0.215	0.076	0.107	0.180	0.140
H6	0.207	0.065	0.066	0.140	0.116
H7	0.215	0.073	0.078	0.150	0.116
H8	0.249	0.098	0.106	0.177	0.149
H10a	0.174	0.065	-0.008	0.082	0.043
H10b	0.174	0.061	-0.009	0.078	0.041
H10c	0.170	0.061	-0.009	0.078	0.041
Hila	0.1 79	0.067	-0.004	0.084	0.047
H10b	0.181	0.071	0.004	0.093	0.057
H10c	0.181	0.071	0.004	0.093	0.057

sich dabei auf die mit dem jeweiligen Verfahren geometrieoptimierten Strukturen. Die *ab-initio* MO Kalkulationen wurden mit den MNDO optimierten Strukturen durchgeführt, und zwar nach der Hartree Fock Methode mit Hilfe des Programmsystems GAUSSIAN 92¹⁴⁾. Es wurden die Basissätze 6-31 G[•] sowie STO3-G verwendet. Die graphische Darstellung von Isopotentiallinien erfolgte mit Hilfe des Moduls DOCKING innerhalb von INSIGHT II. Für die Programme INSIGHT II, MOPAC und DISCOVER wurde eine Silicon Graphics SG 25 TG Workstation verwendet. Die *abinitio* Berechnungen wurden am Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit Hilfe eines CRAY-YMP Supercomputers durchgeführt.

Literatur

- C.A. Seyfried, H. Boettcher, Drugs Fut. 1990, 15, 819-832.- M. Abou-Gharbia, J.A. Moyer, in Annual Reports in Medicinal Chemistry, McCall, J., 1990, Vol. 25, Section 1.- J. Mierau, G. Schingnitz, Eur. J. Pharmacol. 1992, 215, 161-170, sowie dort zitierte Lit.
- 2 P. Gmeiner, J. Mierau, G. Höfner, Arch. Pharm. (Weinheim) 1992, 325, 57-60.
- 3 P. Gmeiner, J. Sommer, G. Höfner, J. Mierau, Arch. Pharm. (Weinheim) 1992, 325, 649-655.
- 4 P. Gmeiner, J. Sommer, J. Mierau, G. Höfner, *BioMed. Chem. Lett.* 1993, 3, 1477-1483.
- 5 Bindungsmodelle für den D-2 Rezeptor: H.E. Katerinopoulos, D.I. Schuster, Drugs Fut. 1987, 12, 223-253.- H. Wikström, B. Andersson, D. Sanchez, P. Lindberg, L.-E. Arvidsson, A.M. Johansson, J.L.G. Nilsson, K. Svensson, S. Hjorth, A. Carlsson, J. Med. Chem. 1985, 28, 215-225.- M. Froimowitz, J.L. Neumeyer, R.J. Baldessarini, J. Med. Chem. 1986, 29, 1573-1576.- D. Kocjan, M. Hodoscek, D. Hadzi, J. Med. Chem. 1986, 29, 1418-1423.- M.F. Hibert, S. Trumpp-Kallmeyer, A. Bruinvels, J. Hoflack, Mol. Pharmacol. 1991, 40, 8-15.- M.P. Seiler, P. Floesheim, R. Markstein, A. Widmer, J. Med. Chem. 1993, 36, 977-984.- C.G. Chidester, C.-H. Lin, R.A. Lahti, S.R. Haadsma-Svensson, M.W. Smith, J. Med. Chem. 193, 36, 1301-1315.
- 6 N.J. Bach, E.C. Kornfeld, N.D. Jones, M.O. Chaney, D.E. Dorman, J.W. Paschal, J.A. Clemens, E.B. Smalstig, J. Med. Chem. 1980, 23, 481-491, sowie dort zitierte Lit.
- 7 P. Gmeiner, B. Bollinger, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 5927-5930.- P. Gmeiner, B. Bollinger, Liebigs Ann. Chem. 1992, 273-278.
- 8 Vorläufige Mitt. s. Lit. 4.
- 9 Beispiele zur Darstellung von Pyrazolo[1,5-a]pyridinderivaten durch 1,3-dipolare Cycloaddition s. R. Huisgen, G. Grashey, R. Krischke, *Tetrahedron Lett.* 1962, 387.- P. Gmeiner, J. Sommer, Arch. Pharm. (Weinheim) 1988, 321, 505-507.
- 10 Y. Miki, M. Uragi, S. Takemura, M. Ikeda, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 379-382.
- 11 G. Bondesson, C. Hedbom, O. Magnusson, N.E. Stjernström, Acta Pharm. Suec. 1975, 12, 445-454.
- 12 Y. Tamura, J. Minawikawa, M. Ikeda, Synthesis 1977, 1-17.
- 13 P. Gmeiner, J. Schünemann, Arch. Pharm. (Weinheim) 1988, 321, 517-520.
- 14 GAUSSIAN 92, M. Frisch, J. Foresman, A.E. Frisch, Gaussian, Inc., Pittsburgh.
- 15 MOPAC 6.0, J.J.P. Stewart, U.S. Air Force Academy.- J.J.P. Stewart, J. Comput.-Aid. Mol. Design 1990, 4, 1-45.
- 16 T. Clark, A Handbook of Computational Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1985.
- 17 Siehe Allgemeine Angaben zu den quantenchemischen Berechnungen im Experimentellen Teil.