

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	442.864	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

⑬ PRIORIDADES: ⑭ NUMERO	⑮ FECHA	⑯ PAIS
50855/74	23 de noviembre de 1.974	Inglaterra

⑰ FECHA DE PUBLICIDAD	⑱ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

⑳ TITULO DE LA INVENCION  
Procedimiento para preparar <sup>derivados</sup> de pirazol[5,1-a]isoqui-  
nolina.

*CONFIRMADO*

㉑ SOLICITANTE (S)  
GRUPPO LEPETIT S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Via Durando, 38, 20158 MILAN, Italia.

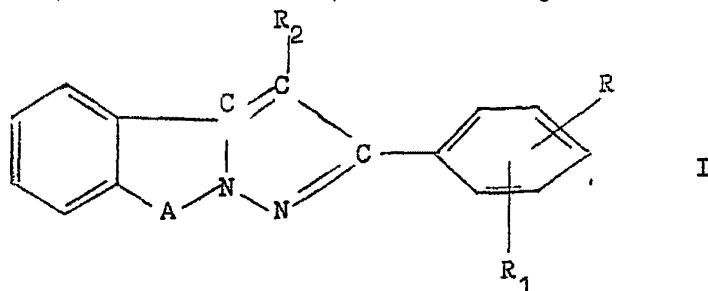
㉒ INVENTOR (ES)

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE  
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

BAD ORIGINAL

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados tricíclicos que contienen dos átomos de nitrógeno en el anillo, de fórmula general I



5 en la que el símbolo A representa uno de los siguientes grupos  $-CH=CH-$  y  $-CH_2-CH_2-$ ; R se elige entre hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquiniloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclo-  
10 pentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxil, benciloxi, fluor, cloro, bromo, sulfamilo, ciano, yodo, trifluormetilo y nitro;  $R_1$  se elige entre hidrógeno, alcoxi inferior, fluor, cloro y bromo ó R y  $R_1$  tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxo;  $R_2$  es hidrógeno, metilo, carboxi, carboalcoxi inferior, carbamilo, mono- y di-(alquilo inferior)-carbamilo e hidroximetilo; y sus sales de adición de ácido no tó-  
15 xicas, farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención tienen actividad anti-reproductiva. En particular, muestran una notable actividad anti-fertilidad  
20 post-coital/post-implantación.

En la memoria descriptiva y reivindicaciones, el término "alquilo inferior" y la porción "alquilo inferior" representan un radical alifático, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como  
25 metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y neopentilo.

El término "alcoxi inferior" representa un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono,

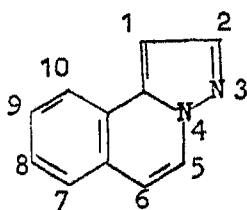
por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isoamiloxi, 2-metilbutoxi y neopentiloxi.

5 El término "alqueniloxi inferior" representa un grupo alqueniloxi lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo aliloxi, 2-buteniloxi, 1-metil-2-propeniloxi, 1,1-dimetil-2-propeniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi y 4-penteniloxi.

10 El término "alquiniloxi inferior" representa un grupo alquiniloxi lineal o ramificado de 3 a 5 átomos de carbono, por ejemplo propargiloxi, 2-butiniloxi, 1-metil-2-propiniloxi, 1,1-dimetil-2-propiniloxi, 3-metil-2-butiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi y 4-pentiniloxi.

15 Las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula I, poseen el mismo grado de actividad que las bases libres, a partir de las cuales se preparan fácilmente por reacción de la base con un ácido adecuado. Ejemplos representativos de dichas sales son las sales formadas con ácidos minerales, 20 por ejemplo, hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares y las sales formadas con ácidos orgánicos, tales como succinato, benzoato, acetato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, maleato, tartrato, metanosulfonato, ciclohexil-sulfonato y similares.

25 Cuando en la estructura de fórmula I, A representa un grupo  $-CH=CH-$ , la nomenclatura y numeración del sistema de anillo heterocíclico básico resultante es la siguiente:



pirazol/5,1-a/isoquinolina

Cuando el símbolo A en la fórmula I representa  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  la nomenclatura y numeración del sistema del anillo es evidentemente la misma que en el caso anterior, siendo la única diferencia que el prefijo "5,6-dihidro" va antes del nombre del anillo.

5

Un grupo preferido de compuestos comprende aquellos derivados de fórmula I, en donde el símbolo A representa un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ó  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , el símbolo R está situado en la posición 3 ó 4 del radical fenilo y representa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, hidroxilo, bencilo, fluor, cloro y bromo y  $R_1$  y  $R_2$  representan ambos hidrógeno.

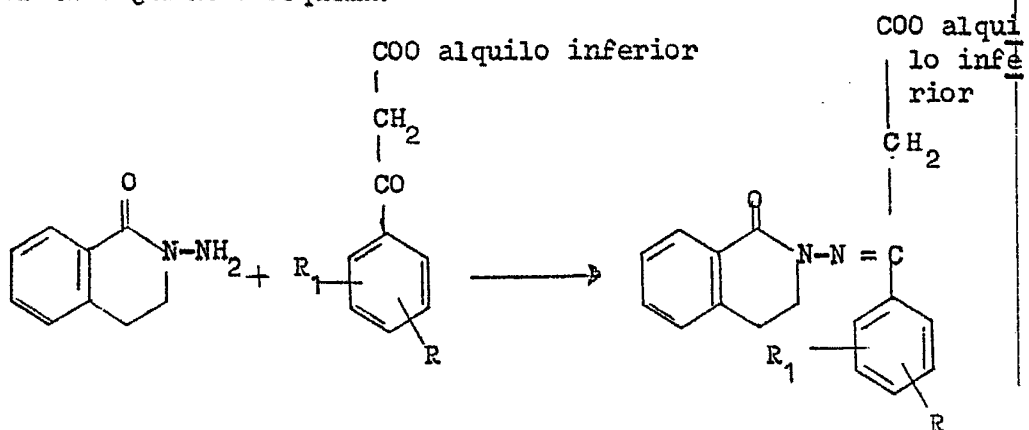
10

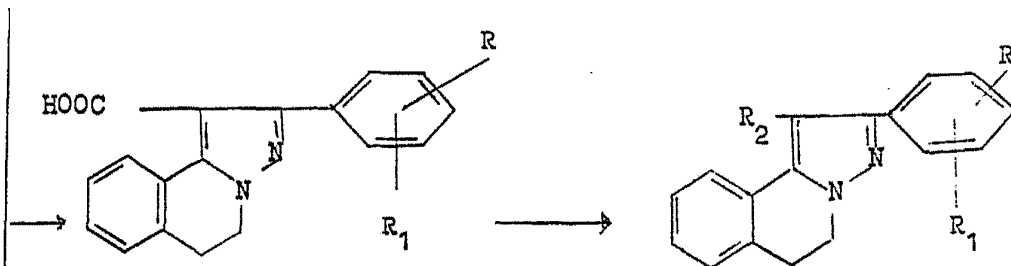
La preparación de una 5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina, es decir compuestos de fórmula I en donde el símbolo A es un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , comprende poner en contacto 2-amino-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolinona con un acetato de benzoilo, ciclizar la base de Schiff obtenida a ácido 5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico, cuya función carboxílica se transforma a su vez en las otras funciones que caen dentro de los significados de  $R_2$ , según procedimientos comunes.

15

20

El transcurso de la reacción se ilustra por el siguiente esquema:





en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y "alquilo inferior" se definen como anteriormente.

La primera etapa de reacción se efectúa re-  
fluyendo en un disolvente orgánico, tal como benceno o to-  
lueno, cantidades sustancialmente equimoleculares de los dos  
reactantes anterior, en presencia de un catalizador ácido,  
tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido clorhídrico. El  
catalizador ácido se puede introducir en la mezcla de reac-  
ción como una sal con la misma 2-amino-3,4-dihidro-1(2H)-iso-  
quinolinona.

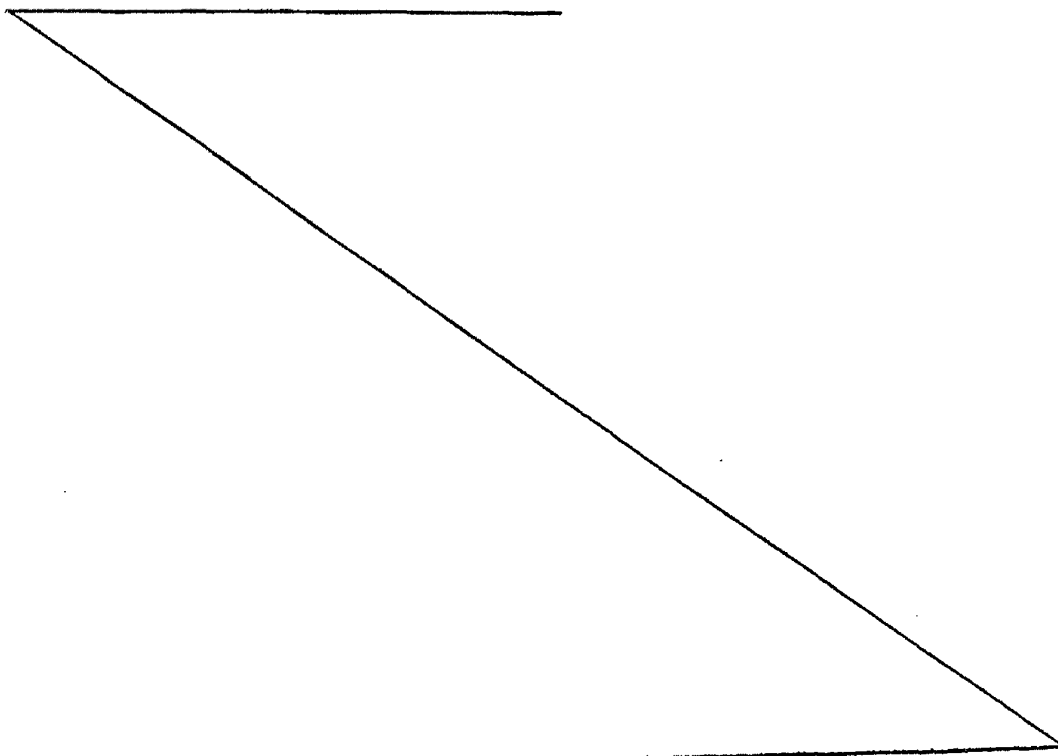
La base de Schiff así obtenida se cicliza  
entonces a ácido 5,6-dihidro-pirazol[5,1-a]isoquinolina-1-  
carboxílico refluendo en un alcohol inferior, en presencia  
de una base fuerte, tal como, por ejemplo, un alcoxido in-  
ferior de metal alcalino.

El derivado de ácido carboxílico se convierte  
entonces en otros compuestos de fórmula I, en donde R<sub>2</sub> es  
distinto a carboxi. Por ejemplo, el reflujo en etanol con  
ácido sulfúrico concentrado conduce a compuestos descarboxi-  
lados (R<sub>2</sub>=H).

Los compuestos en donde R<sub>2</sub> representa car-  
bamilo o mono- o di-(alquilo inferior)carbamilo o carboalcoxi  
inferior, se obtienen transformando el ácido carboxílico  
en el correspondiente cloruro el cual a su vez se hace reac-  
cionar con amoniaco, mono- o di-alquilaminas inferiores o

alcanoles inferiores. La esterificación de los grupos carboxi  
con un yoduro de alquilo inferior, en dimetilformamida, en  
presencia de bicarbonato de metal alcalino, constituye otro  
procedimiento a los ésteres carboxi. ( $R_2$ =carboalcoxi infe-  
5 rior). La reducción de los ésteres con un hidruro de metal  
alcalino-aluminio conduce a los derivados hidroximetilo ( $R_2$ =hi-  
droximetilo). La transformación de la función hidroximetilo  
en halometilo y la ulterior hidrogenolisis por medio de hi-  
druros de metal alcalino e hidruros de metal alcalino-alu-  
10 minio, conduce a los compuestos en donde  $R_2$  es metilo.

La deshidrogenación de la 5,6-dihidropirazol-  
/5,1-a/isoquinolina proporciona los correspondientes compues-  
tos en donde A es  $-CH=CH-$ . Como agentes deshidrogenantes se  
utilizan adecuadamente N-bromoacetamida, azufre, bromo, te-  
15 traacetato de plomo, acetato mercúrico, cloranilo, dicloro-  
dicianoquinona y dióxido de magnesio.



Generalmente, la reacción se efectúa en presencia de un disolvente, el cual se elige preferiblemente entre líquidos orgánicos inertes, por ejemplo, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, tetracloruro de carbono y similares. El agente deshidrogenante se puede añadir en la misma proporción que el compuesto de partida o en un exceso molar considerablemente mayor.

Los compuestos de esta invención muestran una actividad anti-fertilidad post-coital/post-implantación muy interesante, cuando se administran cutáneamente u oralmente a animales de laboratorio, por ejemplo ratas, hamsters, perros y monos. En adición, la actividad abortiva de los nuevos compuestos no está acompañada por los otros efectos biológicos que se encuentran normalmente en las sustancias hormonales.

De éste modo, se logra un desarrollo totalmente nuevo de la regulación de la fertilidad, ya que se puede administrar un compuesto no hormonal, parenteral u oralmente, en una ó más veces por mes o según sea necesario durante un "periodo equivocado" o para inducir el término de un embarazo más avanzado.

Se llevaron a cabo experimentos representativos para evaluar la actividad antifertilidad, con hamsters dorados, sirios, hembras, que pesaban 100-130 g. Los animales se aparean y como evidencia de dicho apareamiento se considera la presencia de esperma en la vagina, La detección de esperma en un día se considera como un día de embarazo puesto que se evidenció, en los laboratorios, que el 90-100 % de los animales apareados estaban preñados por esperma vaginal.

La preñez se confirma más tarde en el momento de la autopsia por la presencia de fetos o puntos de implantación en el útero. Incluso en el caso de producirse el aborto del feto, el punto de implantación permanece todavía como evidencia de que el animal había estado preñado. Los compuestos del ensayo, disueltos o suspendidos en aceite de sésamo, se administran subcutáneamente en dosis de 10 mg/kg por día, durante 5 días, comenzando al cuarto día de preñez (días 4-8). Los animales son sometidos a autopsia en el día 14 de preñez y se examinan los úteros con respecto a la evidencia de preñez (puntos de implantación, resorciones totales o fetos vivos), hemorragias y evidencia de anormalidades del útero, placenta o fetos. Se considera que un compuesto es activo si existe una reducción de fetos vivos en al menos el 60 % de los animales tratados, probando la presencia de puntos de implantación que el animal había estado preñado. En experimentos representativos, los compuestos de los ejemplos 5, 9, 10 y 15 resultaron ser activos según los criterios antes mencionados.

Los compuestos se estudian entonces con respecto a la relación dosis-actividad y toxicidad u otras actividades biológicas. Los compuestos que muestran una eficacia del 100 % (ausencia de fetos vivos en el 100 % de animales) con efectos secundarios mínimos o toxicidad mínima, se estudian profundamente. La siguiente tabla muestra las respuestas a dosis típicas de uno de los compuestos anti-fertilidad altamente eficaces de esta invención.

TABLA 1

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis mg/kg día</u>	<u>No. de hamsters</u>	<u>% en número de abortos en los animales</u>
2-fenil-pirazol	2	5	100
5,1-a]isoquinolina	1	4	50
	0,5	5	20
Vehículo	-	21	0 (Contenía 95% de fetos vivos)

Se utilizan normalmente los mismos criterios y condiciones con ratas, excepto que los animales (ratas hembras Sprague-Dawely con un peso de 200-230 g) se tratan en los días 6 a 10 de la preñez con una dosis de evaluación de 20 mg/kg s.c. por día y son sometidos a la autopsia al día 16.

Los compuestos según la invención se pueden administrar por diversas vías, por ejemplo, oral, subcutánea, intravenosa o intramuscularmente. Para la administración oral, las sustancias se combinan en formas tales como tabletas, polvos dispersables, cápsulas, jarabes y soluciones. Las tabletas pueden contener al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales, por ejemplo diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa y talco, agentes granulantes y desintegrantes, tales como, por ejemplo, almidón, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica, agentes aglomerantes, por ejemplo almidón, gelatina, goma arábiga y polivinilpirrolidona y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los jarabes y soluciones se formulan como ya es conocido en la técnica. Junto con el compuesto activo, pueden estar presentes agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, tragacanto y alginato sódico, agentes humectantes, por ejemplo lecitina, estearatos de polioxietileno y monooleato de polioxietilensorbitán, y los agentes preservativos, edulcorantes y tampones normales. Una cápsula o tableta puede contener al ingrediente activo solo o mezclado con un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico y caolín. Para la administración intravenosa o intramuscular, el ingrediente activo se incorpora en formas

de dosificación inyectables, las cuales pueden contener agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión o tampones idénticos o similares a los mencionados anteriormente. El aceite de sésamo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, aceite de cacahuete y sus mezclas se pueden utilizar adecuadamente como vehículos cuando los compuestos son escasamente solubles en medios acuosos.

La dosis de ingrediente activo, utilizada para inhibir la reproducción, puede variar en función del compuesto usado, del tipo de animal tratado y en función de la duración del tratamiento. Generalmente, se obtienen buenos resultados administrando al animal, durante 1 a 5 días, un compuesto de fórmula I en una dosis diaria de 0,05 a 25 mg/kg aproximadamente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Acido 2-(3-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico

Se refluyen durante 3 horas, en 100 ml de benceno, con un aparato Dean - Stark, 7,3 g de 2-amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona, 10 g de (m-metoxibenzoil)acetato de etilo y una cantidad catalítica de 1,58 g de p-tolueno sulfonato de 2-amino-3,4-dihidro-isoquinolina-1(2H)-ona.

Después de enfriar, se añaden 200 ml de éter etílico a la mezcla, la cual se filtra. El filtrado se evapora hasta sequedad, proporcionando 15,82 g de la base de Schiff (p.e. 200-210°C/0,01 mm Hg).

Se añade una solución de 14,65 g de la base de Schiff en 150 ml de terc-butanol, a 350 ml de terc-buta-

no1, en donde previamente se han disuelto 3,12 g de potasio.

La mezcla se refluje durante 10 horas y a continuación se evapora el disolvente. El residuo se disuelve en agua y la solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado para producir 10,64 g del producto del título que funde a 190°C con descomposición después de la cristalización en metanol.

EJEMPLOS 2+3

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1,

se preparan:

- 2) Acido 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/-  
isoquinolina-1-carboxílico P.f. 208-102°C.  
(con descomposición)
- 3) Acido 2-(m-benzoiloxifenil)-5,6-dihidro-  
pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico P.f. 205-92°C.  
(con descomposición)

EJEMPLO 4

2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina

Se refluje durante 21 horas, en 315 ml de etanol al 95 %, con 3,59 ml de ácido sulfúrico, 1,78 g de ácido 2-(m-metoxifenil)-5,6-dihidro-pirazol /5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico. El disolvente se evapora y el residuo se lava a continuación con carbonato sódico acuoso y agua. Después de la extracción con diclorometano, se lava la solución orgánica con agua y se evapora luego hasta sequedad. El residuo se cristaliza en éter isopropílico proporcionando 6 g del producto del título que funde a 92-93°C.

EJEMPLOS 5-6

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 4,

se preparan:

- 5) 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina  
P.f. 88-92°C

6) 2-(m-benciloxifenil)-5,6-dihidro-pirazol  
/5,1-a/isoquinolina P.f. 106-7°C.

EJEMPLO 7

2-(m-metoxifenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina

5 A una solución de 2,5 g de 2-(m-metoxifenil)-  
5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina en 100 ml de benceno,  
se añaden gradualmente, bajo agitación, 30 g de MnO<sub>2</sub> prepa-  
rado como describe E. Pratt et al. en J. Org.Chem. 26, 2973  
(1961) y activado según J.M. Goldman, J. Org.Chem. 34, 1979  
(1969). La mezcla obtenida se refluxe bajo agitación durante  
10 5 días y se filtra entonces. El filtrado, después de la eva-  
poración y cristalización del residuo sólido en éter isopro-  
pílico, proporciona 1 g del producto del título que funde  
a 109-11°C.

EJEMPLO 8

2-fenil-pirazol/5,1-a/isoquinolina

15 El compuesto se prepara según el procedimien-  
to del ejemplo 7 a partir del correspondiente derivado 5,6-di-  
hidro. P.f. 120-121°C.

Según el procedimiento descrito anteriormente,  
pueden obtenerse las siguientes pirazol/5,1-a/isoquinolinas:  
20 2-(4-clorofenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(4-bromofenil)-  
pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(4-fluorfenil)-pirazol/5,1-a/  
isoquinolina; 2-(4-yodofenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina;  
2-(4-trifluormetilfenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(3,4-  
diclorofenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(3-propoxifenil)-  
25 pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(3-aliloxifenil)-pirazol/5,1-a/iso-  
quinolina; 2-(3-pentiloxifenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina;  
2-(4-cianofenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina; 2-(4-sulfamoil-  
fenil)-pirazol/5,1-a/isoquinolina.

EJEMPLO 9

30 Ester etílico de ácido 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/iso-  
quinolina-1-carboxílico

Se agitan a 90°C, durante 3 horas, 7,48 g de ácido 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico con 3,77 ml de SOCl<sub>2</sub>. El cloruro de tionilo en exceso se elimina in vacuo y el cloruro de ácido residual se disuelve en 80 ml de etanol a 40-50°C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se neutraliza por adición de bicarbonato sódico acuoso y el disolvente se elimina por destilación. El residuo se extracta con éter etílico y, después de la evaporación de la solución orgánica, se cristaliza en éter isopropílico. Rendimiento 2,47 g; p.f. 84-85°C.

EJEMPLO 10

Ester metílico de ácido 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico

El compuesto se prepara según el ejemplo 9, utilizando metanol en lugar de etanol. P.f. 112-113°C.

EJEMPLO 11

N,N-dietil-2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxamida

A una solución de 4,4 g de cloruro de 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carbonilo (obtenido según el ejemplo 9) en 25 ml de benceno anhidro, se añaden 4 ml de N,N-dietilamina. Después de 15 minutos, se destila el disolvente y el residuo se lava con agua y se cristaliza en éter isopropílico, proporcionando 3,78 g del producto del título que funde a 109-110°C.

EJEMPLO 12

2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-metanol

A 0,76 g de LiAlH<sub>4</sub> en 50 ml de tetrahidrofuran, se añaden 6,08 g de éter metílico del ácido 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-carboxílico en 75 ml

de tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se refluye luego durante 1 hora. A la mezcla de reacción, a unos 0°C, se añaden a continuación 0,76 ml de agua, 0,76 ml de hidróxido sódico al 20 % y de nuevo 2,3 ml de agua. Después de la adición de 75 ml de éter etílico, se filtra el precipitado inorgánico y se evapora la solución orgánica hasta sequedad para dar 4 g del producto del título que cristalizado en etanol funde a 185-187°C.

### EJEMPLO 13

#### 1-metil-2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina

Se burbujea bromuro de hidrógeno seco, hasta la completa saturación, en una solución de 2,95 g de 2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina-1-metanol en 150 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a 60°C durante 21 horas y el ácido acético se evapora para dar 4 g de hidrobromuro de 1-bromometil-2-fenil-5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/isoquinolina, p.f. 196-214°C.

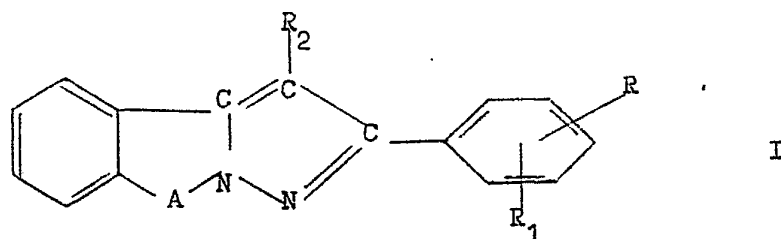
A 1,72 g de éste último compuesto, en 50 ml de tetrahidrofurano, se añaden 0,25 g de hidruro de litio en 20 ml de tetrahidrofurano, bajo agitación, a temperatura ambiente. A la mezcla así obtenida se añade 0,5 g de  $\text{LiAlH}_4$  y se continua la agitación durante 10 horas más. Después de enfriar a 0°C aproximadamente, se llevan a cabo las siguientes adiciones: 10 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % de agua; 1 ml de hidróxido sódico al 30 % y, por último, 10 ml de agua. Las sales inorgánicas se filtran y el filtrado se evapora para dar 1,13 g de un residuo que se purifica por cristalización en éter isopropílico. Rendimiento 1,08 g del producto del título que tiene un p.f. de 122-124°C.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

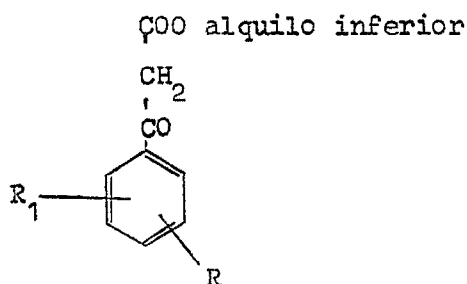
5

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de pirazol[5,1-a]isoquinolina, de fórmula general:



5 en la que el símbolo A representa uno de los siguientes grupos -CH=CH- y -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R se elige entre hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquinoxiloxi inferior, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, hidroxiloxi, benciloxi, fluor, cloro, bromo, sulfamilo, ciano, yodo, trifluormetilo y nitro; R<sub>1</sub> se elige entre hidrógeno, alcoxi inferior, fluor, cloro y bromo ó R y R<sub>1</sub> tomados conjuntamente representan un grupo metilendioxi; R<sub>2</sub> es hidrógeno, metilo, carboxi, carboalcoxi inferior, carbamilo, mono- y di-(alquilo inferior)-carbamilo e hidroximetilo; caracterizado porque comprende hacer  
10 reaccionar 2-amino-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolina con un derivado de acetato de benzoilo de fórmula:



20 en la que R y R<sub>1</sub> se definen como anteriormente, en presencia de un catalizador ácido; ciclizar la base de Schiff así obtenida a ácido 5,6-dihidropirazol[5,1-a]isoquinolina-1-carboxílico, cuya función carboxílica se transforma a su vez en otras funciones distintas a carboxi y que caen dentro de los

significados de  $R_2$ ; y opcionalmente deshidrogenar los compuestos 5,6-dihidro así obtenidos por medio de un agente deshidrogenante.

5                   2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar la 2-amino-3,4-dihidro-1(2H)-isoquinolina con el derivado de acetato de benzoino a la temperatura de reflujo, en un disolvente orgánico, en presencia de un catalizador ácido.

10                   3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la base de Schiff se cicliza en un alcohol inferior, en presencia de una base fuerte.

15                   4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/-isoquinolina-1-carboxílico se transforma en el correspondiente compuesto en donde  $R_2$  es hidrógeno, mediante reflujo en etanol con ácido sulfúrico concentrado.

20                   5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido 5,6-dihidro-pirazol/5,1-a/-isoquinolina-1-carboxílico se transforma en el correspondiente derivado de fórmula I en la que  $R_2$  es metilo, mediante conversión del ácido carboxílico al correspondiente éster metílico, reducción de dicho éster con un hidruro de metal alcalino-aluminio al correspondiente compuesto de fórmula I en la que R es hidroximetilo, transformación de la función hidroximetilo en halometilo por medio de un haluro de hidrógeno seco en ácido acético, hidrogenación de la función halometilo con un hidruro de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino-aluminio.

30                   6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente deshidrogenante se elige entre N-bromoacetamida, azufre, bromo, tetraacetato de plomo, acetato mercurico, cloranilo, diclorodicianoquinona y dióxido de

manganeso.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente orgánico se elige entre benceno y tolueno y el catalizador ácido se elige entre ácido p-toluenosulfónico y ácido clorhídrico.

8.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la base fuerte es un alcóxido inferior de metal alcalino.

10 9.- Procedimiento para preparar derivados de pirazol[5,1-a]isoquinolina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 15 ABR 1977  
GRUPPO LEPETIT S.p.A.

