

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 498**

51 Int. Cl.:

C07D 455/03 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2010 E 10719594 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2427460**

54 Título: **Derivados de isoquinolina novedosos**

30 Prioridad:

08.05.2009 WO PCT/CN2009/071693

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
FENG, LICHUN;
LI, YONGGUO y
WU, GUOLONG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 462 498 T3

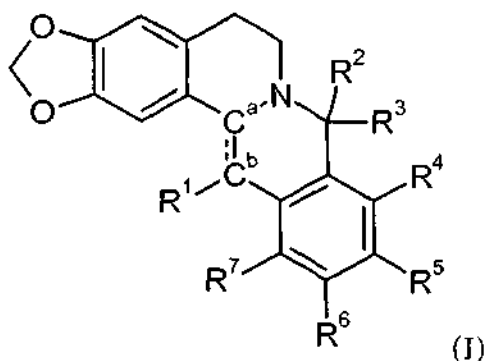
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoquinolina novedosos

- 5 La invención se refiere a compuestos que tienen actividad de captación de la glucosa y son útiles en el tratamiento de la diabetes.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I)



10 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, fenilalquilo, piridinalquilo, alquilpirazolilalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo o oxetilaminocarbonilalquilo;

15 R^4 es halógeno o alcoxi;

R^5 es halógeno o alcoxi;

20 R^6 es hidrógeno o halógeno;

R^7 es hidrógeno o halógeno;

y en la que R^2 y R^3 son a), b) o c)

25 a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de alquenilo y alquinilo;

b) R^2 y R^3 son ambos al mismo tiempo alquilo, alquenilo o alquinilo;

30 c) R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, cicloalquenilo, oxetilo o tetrahidropiraniilo;

y en la que el enlace entre C^a y C^b es un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 con la condición de que 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8-allil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8-allil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina se excluyan.

La invención también se refiere a un proceso para la fabricación de estos compuestos y medicamentos novedosos que los contienen. Los compuestos de la invención tienen actividad de captación de la glucosa, lo que tiene como resultado una disminución de la glucosa en la sangre. La invención, por lo tanto, también se refiere al uso de tales compuestos para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como la hiperglucemia y la diabetes tipo 2 y para la fabricación de los correspondientes medicamentos.

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica que afecta a cientos de millones de personas en los países desarrollados y en vías de desarrollo. La falta o disminución de la secreción de insulina debido a la destrucción autoinmunitaria de las células β es la responsable de la diabetes mellitus tipo 1. La forma más frecuente, la diabetes de tipo 2, representa más del 90% de los casos. La patogénesis de la diabetes tipo 2 es compleja, e implica el

desarrollo progresivo de la resistencia a la insulina y una deficiencia relativa en la secreción de insulina, lo que conduce a una hiperglucemia manifiesta. Tanto la diabetes tipo 1 como la tipo 2 tienen el mismo riesgo de complicaciones a largo plazo debilitantes, incluyendo daño en la retina que conduce a ceguera, enfermedad renal, daño nervioso que conduce a amputaciones de pie y enfermedad micro y macrovascular. Dado que la modificación de la dieta y el aumento de la actividad física no proporcionan un control suficiente de la glucosa a lo largo de la evolución de la enfermedad, la gran mayoría de los pacientes requieren algún tipo de intervención farmacológica.

En respuesta a la magnitud del problema que va en aumento, en los últimos años se han aumentado drásticamente los esfuerzos para identificar y desarrollar nuevos agentes farmacológicos para la diabetes tipo 2. Estos esfuerzos han tenido como resultado recientemente la presentación exitosa de varias opciones de tratamiento nuevas y otros tratamientos nuevos. Actualmente, existen seis clases de agentes farmacológicos orales para tratar la diabetes tipo 2, que incluyen sulfonilureas, meglitinidas, metformina (una biguanida), tiazolidindionas y los inhibidores de la α -glucosidasa. Las sulfonilureas y las meglitinidas ejercen su acción a través de la estimulación de la secreción de insulina. La metformina puede suprimir la producción hepática de glucosa; la clase de las tiazolidindionas actúan sobre la resistencia a la insulina en el tejido periférico y los inhibidores de la α -glucosidasa pueden inhibir la descomposición de los hidratos de carbono complejos en el intestino. La sitagliptina (Januvia) es una nueva clase de agentes que actúan como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En el documento WO 2008/040192A1 se puede consultar más información básica.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inducen una buena actividad de captación de la glucosa, además de poseer una biodisponibilidad particularmente buena. Los compuestos de la invención son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de la diabetes.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, terc-butilo y similares. Grupos "alquilo" preferidos son metilo y etilo.

El término "alcoxi" solo o en combinación significa un grupo alquil-O-, en el que el "alquilo" es como se ha definido anteriormente; por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Grupos alcoxi preferidos son metoxi y etoxi y más preferiblemente metoxi.

El término "alquenilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que un enlace sencillo carbono-carbono está sustituido por un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de alquenilo son etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo y similares. Grupos alquenilo preferidos son etenilo, propenilo e i-propenilo.

El término "cicloalquilo" solo o en combinación se refiere a un anillo de carbonos saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un grupo cicloalquilo preferido es ciclopentilo.

El término "cicloalquenilo" solo o en combinación se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en el que un enlace sencillo carbono-carbono está sustituido por un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de cicloalquenilo son ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un grupo cicloalquenilo preferido es ciclopentenilo.

El término "alquinilo" solo o en combinación significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que un enlace sencillo carbono-carbono está sustituido por un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos de alquinilo son etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo y similares. Grupos alquinilo preferidos son etinilo y propinilo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El halógeno es preferiblemente cloro.

El término "carboxi" solo o en combinación se refiere al grupo -COOH.

El término "carbonilo" solo o en combinación se refiere al grupo -C(O)-.

El término "amino" solo o en combinación se refiere a amino primario, secundario o terciario.

Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes como racematos, mezclas de diastereoisómeros o isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos en los enantiómeros. Preferiblemente, las sales diastereoméricas que pueden separarse por cristalización se forman a partir de las mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como, por ejemplo, ácido D-tartárico o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canforsulfónico

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido o sales de adición de base convencionales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas adecuadas. Las sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico en una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener una mayor estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Esta, por ejemplo, se describe en Bastin R.J., et. al., Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435 o en Ansel, H., et. al., En: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed. (1995), págs. 196 y 1456-1457,

Particularmente preferido es un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, alquilo, fenilalquilo, piridinalquilo o alquenilo.

Además se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, propenilo, bencilo, piridinilmetilo, 1-metil-1H-pirazolilmetilo, carboximetilo, metoxicarbonilmetilo, propilaminocarbonilmetilo, dimetilaminocarbonilmetilo u oxetilaminocarbonilmetilo.

Particularmente preferido es un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, propenilo, bencilo o piridinilmetilo. También se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es hidrógeno, metilo o etilo.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de alquenilo y alquinilo. Se prefiere además un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 y R^3 son ambos al mismo tiempo alquilo, alquenilo o alquinilo. También se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, cicloalquenilo, oxetilo o tetrahidropirano.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de alquenilo y alquinilo. Además, se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de etenilo, propenilo, etinilo y propinilo. El *iso*-propenilo es un propenilo preferido. El *n*-propenilo es otro propenilo preferido.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (I) en la que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de etenilo, propenilo, etinilo y propinilo. Además, se prefiere también un compuesto de fórmula (I) en la que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de propenilo, etinilo o propinilo.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 y R^3 son idénticos y son ambos al mismo tiempo alquilo, alquenilo o alquinilo. Además, se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en b) R^2 y R^3 son idénticos.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en b) R^2 y R^3 son ambos a la vez metilo, etilo o propenilo.

Además, se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en c) R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo o cicloalquenilo.

Además, se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que en c) R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopentilo o ciclopentenilo.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^4 es alcoxi y en particular metoxi.

También se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^5 es alcoxi y en particular metoxi.

Además, se prefiere un compuesto de fórmula (I) en la que R^6 es hidrógeno o cloro. R^6 es preferiblemente hidrógeno.

Particularmente preferido es un compuesto de fórmula (I) en la que R^7 es hidrógeno o cloro. R^7 es preferiblemente hidrógeno.

El enlace entre C^a y C^b es preferiblemente un enlace sencillo. El enlace entre C^a y C^b es también preferiblemente un enlace doble.

Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) se seleccionan de

9,10-Dimetoxi-8-vinil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;

- 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
- 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 5 8-Etínil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9,10-Dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 10 9,10-Dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 13-Etínil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 15 8-Alil-13-etil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 13-Etínil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 13-Alil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 20 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 25 13-Etínil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 8,8-Dialil 9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 13-Bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 30 12-Cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9',10'-Dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
- 35 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9,10-Dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 40 13-Bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
- 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-eno-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina].
- 45

Los siguientes compuestos de fórmula (I) son particularmente preferidos:

- 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
- 50 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 8-Etínil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9,10-Dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 55 8-Isopropenil -9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9,10-Dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 60 13-Etínil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 12-Cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
- 65 9',10'-Dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];

9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y

9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-eno-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina].

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos.

En los siguientes esquemas R se refiere a fenilo, alquilo, alquenilo o alquinilo. R¹ a R⁷ son como se ha definido anteriormente a menos que se indique lo contrario.

10 A. Ruta sintética general para análogos monosustituídos en 8 la (Esquema 1)

Esquema 1

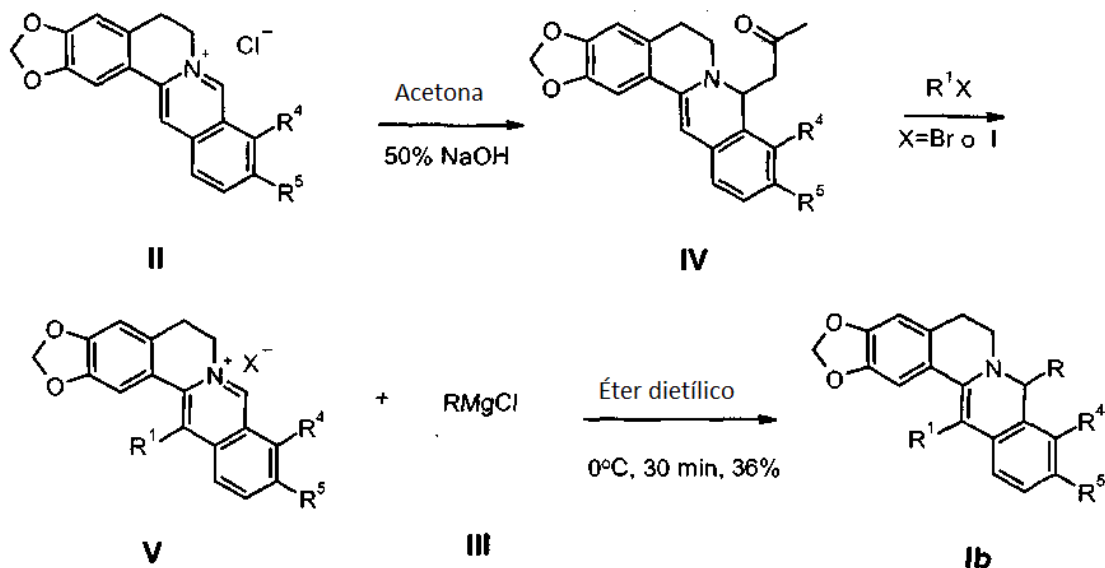


15 Los compuestos 1a se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1. Partiendo de II, la reacción de Grignard con diferentes reactivos de Grignard III da 1a. La reacción se lleva a cabo generalmente en disolventes etéreos.

B. Ruta sintética general para análogos disustituídos en 8, 13 Ib (Esquema 2)

20

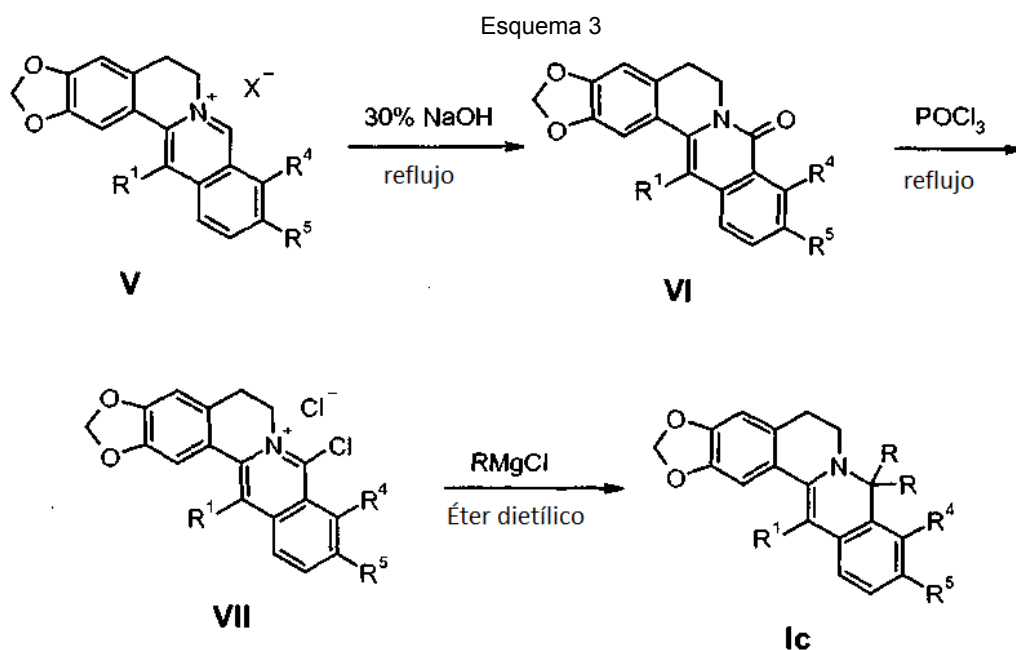
Esquema 2



25 Los compuestos 1b se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2. Partiendo de II, el tratamiento con hidróxido sódico acuoso al 50% en la presencia de acetona da IV. El tratamiento de IV con diferentes haluros proporciona análogos de berberina sustituidos en 13 V. La reacción se lleva a cabo en condiciones de pureza. El tratamiento posterior de V con diferentes reactivos de Grignard da 1b.

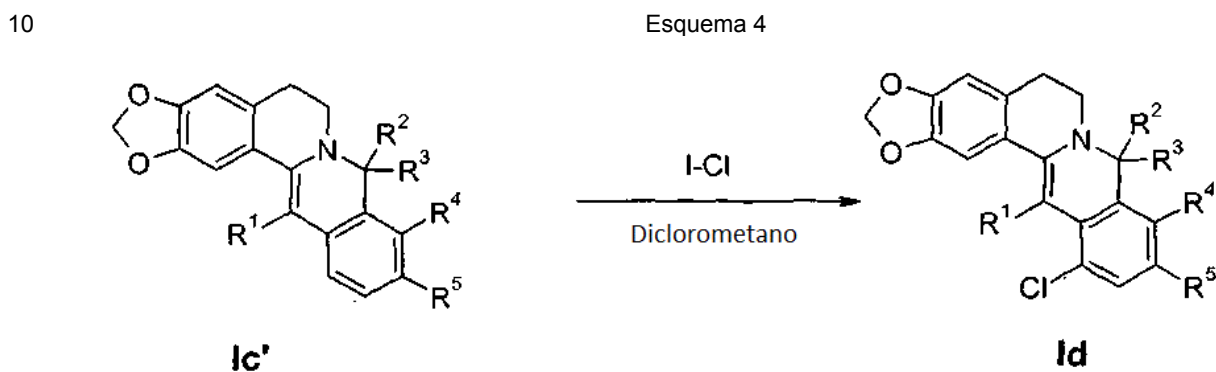
C. Ruta sintética general para análogos gem-disustituídos en 8 1c (Esquema 3)

30



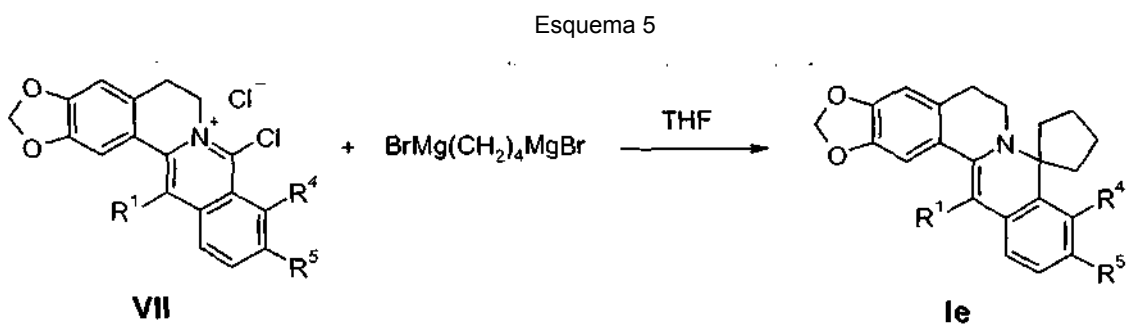
5 Los compuestos Ic se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. Partiendo de V, el tratamiento con hidróxido sódico acuoso al 30% en condiciones de reflujo da VI. El tratamiento de VI con oxiclورو de fósforo(III) proporciona VII, el cual se hace reaccionar a continuación con diferentes reactivos de Grignard dando Ic.

D. Ruta sintética general para análogos sustituidos con halógeno Id (Esquema 4)



15 Los compuestos Id se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4 Partiendo de análogos de berberina disustituidos en 8 sustituidos en 13 Ic', el tratamiento con monoclورو de yodo en la presencia de diclorometano da Id.

E. Ruta sintética general para análogos 8 espiro Ie (Esquema 5)

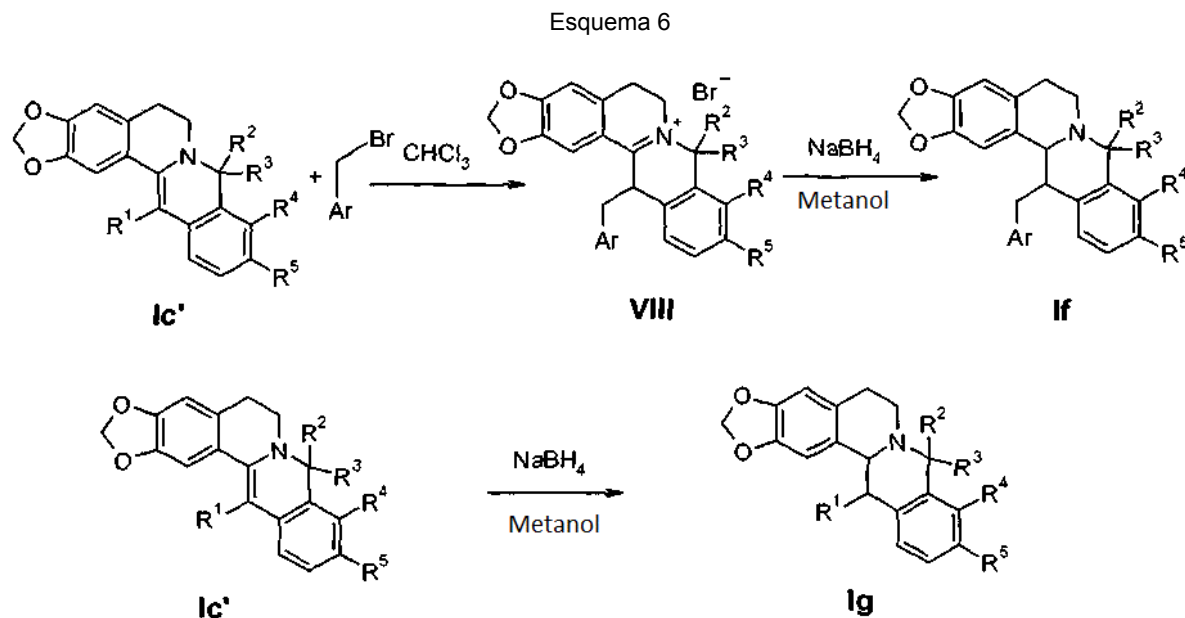


20

Los compuestos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5. Partiendo de VII, el tratamiento con reactivo bis-Grignard obtenido de 1,4-dibromobutano en tetrahidrofurano da el compuesto espiro Ic.

F. Ruta sintética general para análogos de tetrahidro berberina If e Ig (Esquema 6)

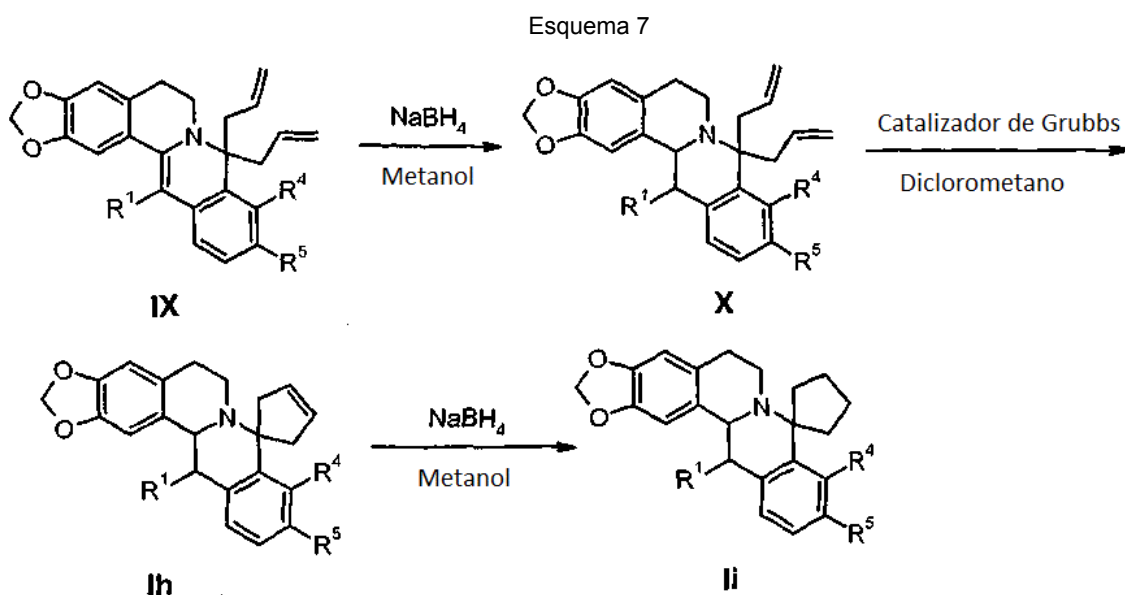
5



Los compuestos tetrahidro berberina If se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 6. Partiendo de **Ic'**, el tratamiento con diversos bromuros en la presencia de cloroformo da sales iminio **VIII**. Además, el tratamiento con borohidruro sódico en la presencia de metanol da **If**.

La reducción directa de **Ic** con borohidruro sódico en la presencia de metanol da **Ig**.

15 G. Ruta sintética general para análogos de espiro tetrahidro berberina Ih e li (Esquema 7)



20 Los compuestos **Ih** se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 7. Partiendo de análogos disustituídos en **IX**, el tratamiento con borohidruro sódico en la presencia de metanol da el análogo tetrahidro **X**. El tratamiento posterior de **X** con catalizador de Grubbs en la presencia de diclorometano da **Ih**.

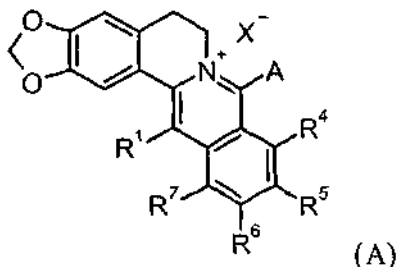
Los análogos disustituídos en **IX** se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3.

25

Los compuestos li se pueden preparar partiendo de análogos 8 disustituidos lh. La reducción de lh con borohidruro sódico en la presencia de metanol da li.

5 La invención también se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende una de las siguientes etapas:

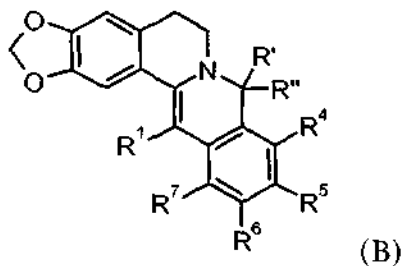
(a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (A)



10

en la presencia de RMgY o en la presencia de YMg(CH₂)₄MgY;

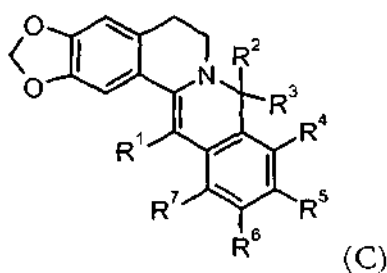
(b) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (B)



en la presencia de I-Cl;

15

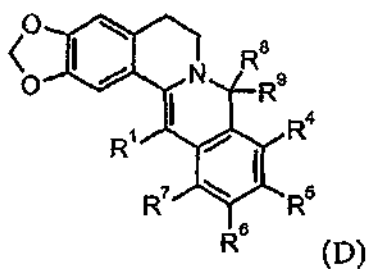
(c) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (C)



en la presencia de NaBH₄; o

20

(d) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (D)



en la presencia de un catalizador de Grubbs;

en la que R¹ a R⁷ son como se ha definido anteriormente, R⁸ y R⁹ son alquénilo, A es hidrógeno o Cl, R se selecciona de alquilo, alquénilo y alquínilo, R' y R'' se seleccionan de alquilo, alquénilo y alquínilo y X e Y se seleccionan de Cl y Br.

25

La reacción de la etapa (a) se lleva a cabo preferiblemente en disolvente etéreo, preferiblemente en éter dietílico o THF. La temperatura de reacción es preferiblemente entre 0 °C y 25 °C.

5 Las reacciones de la etapa (b) y (c) se llevan a cabo preferiblemente en metanol. La reacción de la etapa (d) se lleva a cabo preferiblemente en diclorometano.

Catalizador de Grubbs se refiere a un catalizador adecuado para metátesis de olefinas, por ejemplo, la primera generación de catalizadores de Grubbs, por ejemplo, bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio.

10 La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o un compuesto seleccionado de
8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
15 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinoline para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

20 Es también un objeto de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o de un compuesto seleccionado de
8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
25 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxia de la hiperglucemia o diabetes tipo 2.

Dichos medicamentos, por ej., en la forma de preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ej., en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ej., en la forma de supositorios o por vía parenteral, por ej., en la forma de soluciones inyectables con una cantidad efectiva de un compuesto como se ha definido anteriormente.

La composición farmacéutica anteriormente mencionada se puede obtener procesando los compuestos de acuerdo con esta invención con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados de este, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, generalmente dependiendo de la naturaleza del principio activo en el caso de las cápsulas de gelatina blanda no se requieren vehículos. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

La composición farmacéutica puede además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. También puede contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis depende de varios factores, tales como la forma de administración, la especie, la edad y/o el estado de salud del individuo. Las dosis a administrar diariamente son de aproximadamente 5-400 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 10-100 mg/kg y se pueden tomar como dosis únicas o distribuidas en varias administraciones.

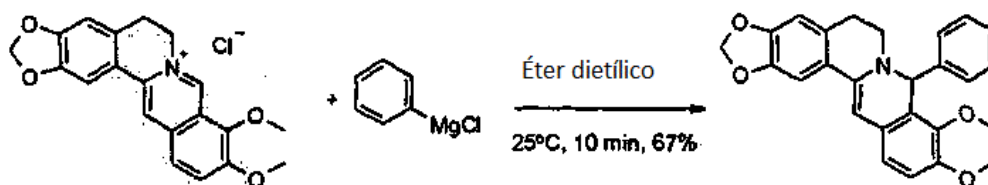
50 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos que no tienen carácter limitativo. Salvo que explícitamente se indique otras cosas, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados bien conocidos por una persona con conocimientos comunes en química orgánica.

55 Abreviaturas: BSA: seroalbúmina bovina; calc.: calculado; DCM: diclorometano; DMEM: Medio de Eagle modificado por Dulbecco; DMSO: dimetilsulfóxido; FBS: suero bovino fetal; h: hora u horas; MHz: megahertzio; min: minuto o minutos; ml: mililitros; mmol: milimol; PBS: solución de tampon fosfato.

Ejemplos

60 Ejemplo (Referencia)

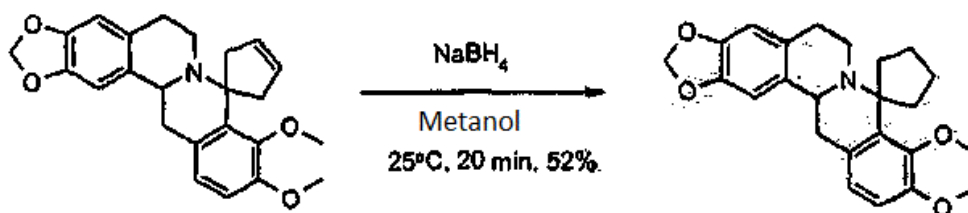
9,10-Dimetoxi-8-fenil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



5 A una suspensión de clorhidrato de berberina (400 mg, 1,08 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenilmagnesio (2,8 ml, 2,7 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 9,10-dimetoxi-8-fenil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (300 mg, 67%). CL/EM m/e calc. para C₂₆H₂₃NO₄ (M+H)⁺: 414,48, observado: 414,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,67 - 2,90 (m, 3 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 5,70 (s, 1 H) 5,99 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,80 (m, 1 H) 6,88 (m, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 4 H) 7,35 (d, J=7,07 Hz, 2 H).

Ejemplo 2

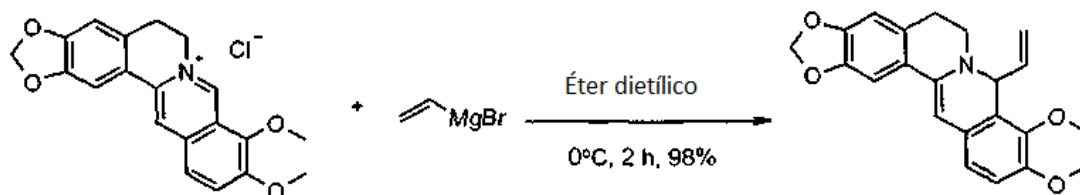
15 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina]



20 A una solución de 9',10'-dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-eno-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina] (300 mg, 0,75 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (57 mg, 1,5 mmol) en porciones pequeñas a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 2 h, el disolvente de reacción se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío dando 9',10'-dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina] (155 mg, 52%). CL/EM m/e calc. para C₂₄H₂₇NO₄ (M+H)⁺: 394,49, observado: 394,3; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,64 - 1,80 (m, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 2 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 2,56 - 2,65 (m, 2 H) 2,65 - 2,71 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,78 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 3,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=3,54 Hz, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 6,73 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 6,88 (d, J=8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 3

30 9,10-Dimetoxi-8-vinil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

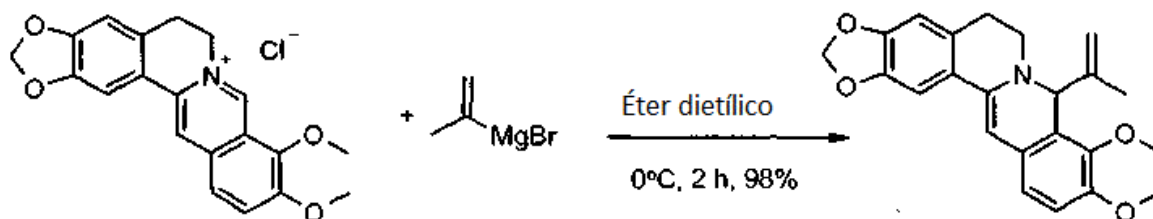


35 A una suspensión de clorhidrato de berberina (500 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de vinilmagnesio (1,0 M en tetrahidrofurano, 13 ml, 13 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 9,10-dimetoxi-8-vinil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (480 mg, 98%). CL/EM m/e calc. para C₂₂H₂₁NO₄ (M+H)⁺: 364,32,

observado: 364,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,74 - 2,84 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,97 (d, $J=10,11$ Hz, 1 H) 5,06 (dd, $J=4,55, 2,53$ Hz, 2 H) 5,85 - 5,93 (m, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,00 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H) 6,72 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,86 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

5 Ejemplo 4

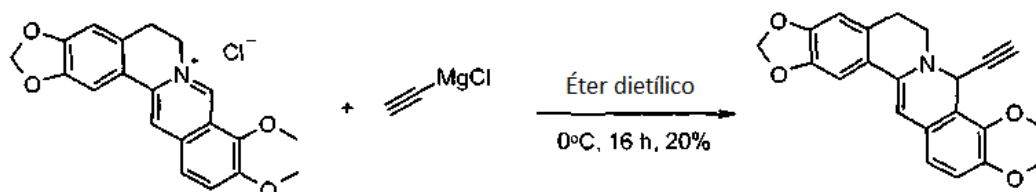
8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



10 A una suspensión de clorhidrato de berberina (500 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió
gota a gota una solución de bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en tetrahidrofurano, 52 ml, 26 mmol). Después
de agitar a 0 °C durante 2 h, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico
15 (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico
anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-
dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (500 mg, 98%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$:
378,44, observado: 378,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,72 - 2,83 (m, 2 H) 3,00 - 3,09 (m,
20 1 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,61 (s, 1 H) 4,92 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 5,19 (s, 1 H) 5,80 (s, 1 H)
6,00 (d, $J=2,27$ Hz, 2 H) 6,69 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,85 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H).

20 Ejemplo 5

8-Etínil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

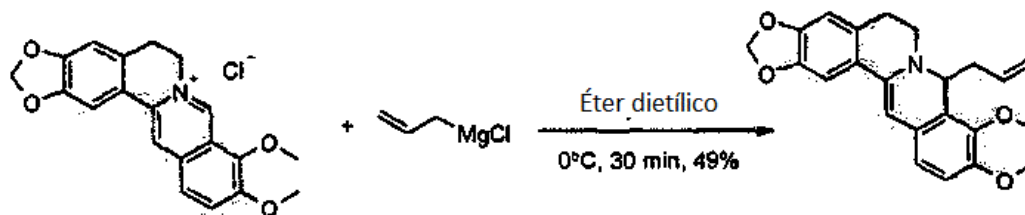


25 A una suspensión de clorhidrato de berberina (500 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió
gota a gota una solución de cloruro de etínilmagnesio (1,1 M en tetrahidrofurano, 24 ml, 26 mmol). Después de agitar
a 0 °C durante 16 h, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml).
30 La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico
anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8-etínil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]di-
oxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (95 mg, 20%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362,40, observado:
362,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 3,17 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H)
3,81 (d, $J=4,80$ Hz, 6 H) 5,45 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 6,02 (d, $J=5,81$ Hz, 2 H) 6,18 (s, 1 H) 6,76 - 6,83 (m, 2 H) 6,93 (d,
35 $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H).

Ejemplo 6 (Referencia)

8-Alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

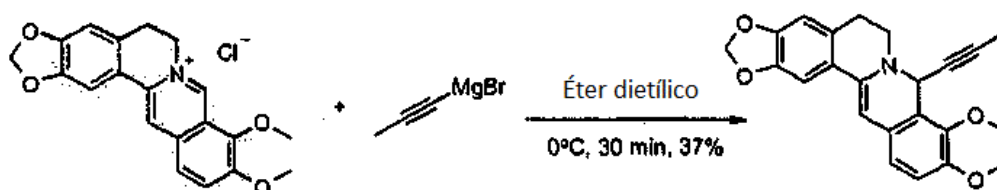
40



5 A una suspensión de clorhidrato de berberina (500 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de alimagnesio (1,7 M en tetrahydrofurano, 8 ml, 13 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (250 mg, 49%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 378,44, observado: 378,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,34 (t, $J=6,32$ Hz, 2 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 3,26 - 3,32 (m, 1 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 3,78 (d, $J=6,32$ Hz, 6 H) 4,78 - 4,85 (m, 2 H) 4,86 (s, 1 H) 5,68 - 5,80 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,00 (d, $J=3,54$ Hz, 2 H) 6,68 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,84 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H).

Ejemplo 7

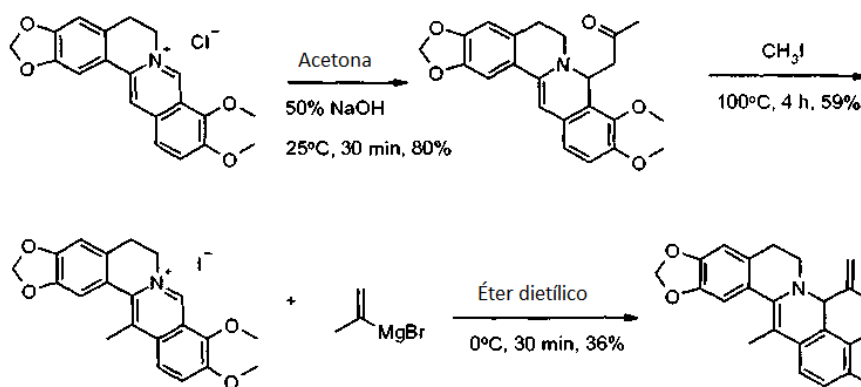
15 9,10-Dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



20 A una suspensión de clorhidrato de berberina (500 mg, 1,3 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) a 0°C se añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propinilmagnesio (0,5 M en tetrahydrofurano, 26 ml, 13 mmol). Después de agitar a 0°C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (190 mg, 37%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 376,43, observado: 376,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 (d, $J=2,02$ Hz, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,80 (d, $J=3,03$ Hz, 6 H) 5,39 - 5,43 (m, 1 H) 6,01 (d, $J=5,31$ Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 6,76 (d, 2 H) 6,90 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H).

Ejemplo 8

30 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



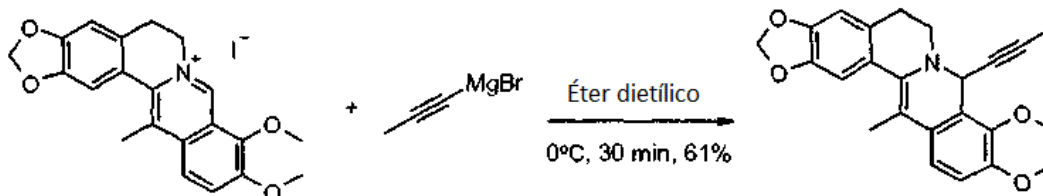
Se introdujo clorhidrato de berberina (10,0 g, 26,90 mmol), agua (40 ml), acetona (10 ml), hidróxido sódico acuoso al 50% (15 ml) en un vaso de reacción. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 min a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió y se lavó con metanol al 80% (2 x 10 ml) y a continuación se secó dando 1-(9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-il)-propan-2-ona (8,5 g, 80%) como un sólido amarillo. CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{23}NO_5$ (M+H)⁺: 394,44, observado: 336,0; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,31 (dd, J=14,65, 4,80 Hz, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 2,75 - 2,82 (m, 1 H) 2,94 (dd, J=14,65, 6,57 Hz, 1 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 3,77 (d, J=2,02 Hz, 6 H) 5,21 (dd, J=6,32, 4,80 Hz, 1 H) 5,97 - 6,03 (m, 3 H) 6,72 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,87 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H).

Una mezcla de 1-(9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-il)-propan-2-ona (2,0 g, 5,1 mmol) y yodometano (16 ml) se dispuso en un tubo sellado y se calentó durante 4 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y el precipitado formado se recogió por filtración. La recristalización en etanol dio yoduro de 13-metil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (1,44 g, 59%) como un sólido amarillo. CL/EM m/e calc. para $C_{21}H_{20}NO_4$ (M+H)⁺: 478,30, observado: 350,0; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 3,11 (m, 2 H) 4,10 (d, J=3,79 Hz, 6 H) 4,84 (m, 2 H) 6,19 (s, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 8,16 - 8,24 (m, 2 H) 9,89 (s, 1 H).

A una suspensión de yoduro de 9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (300 mg, 0,63 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de isopropenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 18,8 ml, 9,4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8-isopropenil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (90 mg, 36%). CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{25}NO_4$ (M+H)⁺: 392,47, observado: 392,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,53 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,62 - 2,71 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 1 H) 3,00 - 3,08 (m, 1 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,59 (s, 1 H) 4,77 (s, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,03 (s, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 6,93 (s, 2 H) 7,02 (s, 1 H).

Ejemplo 9

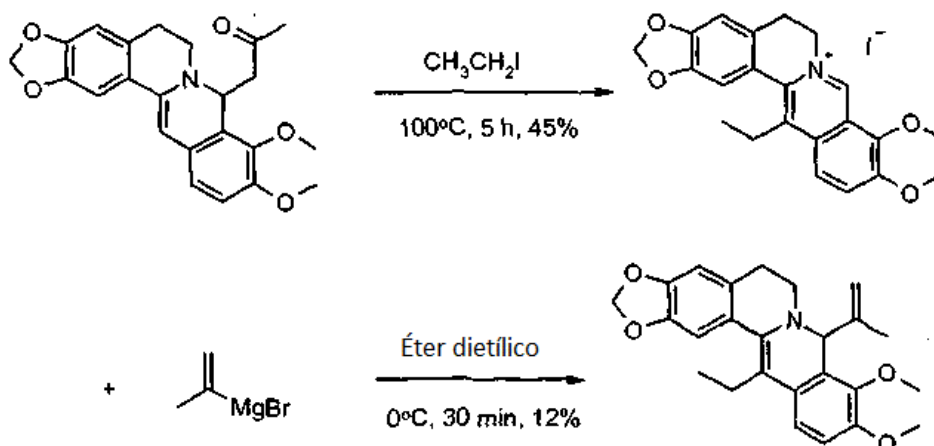
9,10-Dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



A una suspensión de yoduro de 9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (200 mg, 0,4 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 17 ml, 8,5 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 9,10-dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (100 mg, 61%). CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{23}NO_4$ (M+H)⁺: 390,46, observado: 390,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,67 (d, J=1,52 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 3,81 (d, J=7,58 Hz, 6 H) 5,38 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,04 (d, J=2,78 Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 6,96 (m, 2 H) 7,06 (s, 1 H).

Ejemplo 10

13-Etil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

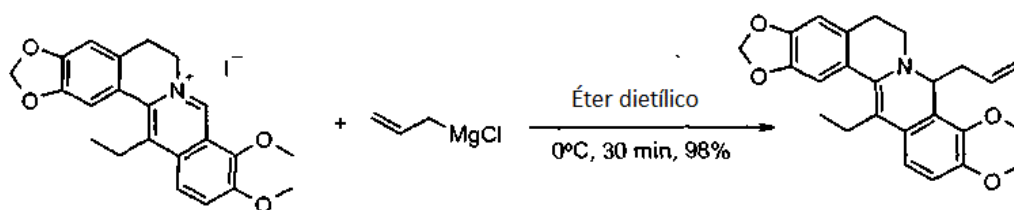


Una mezcla de 1-(9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-il)-propan-2-ona (5,00 g, 12,71 mmol) y yodoetano (25 ml) se dispuso en un tubo sellado y se calentó durante 5 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y la suspensión resultante se recogió por filtración. La recristalización en etanol dio yoduro de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (2,85 g, 45,7%) como un sólido amarillo. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 492,32, observado: 364,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,47 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 3,10 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 4,11 (d, J=1,77 Hz, 6 H) 4,76 - 4,87 (m, 2 H) 6,20 (s, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 8,18 - 8,27 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H).

A una suspensión de yoduro de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (300 mg, 0,61 mmol) en éter dietílico anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de isopropenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 18,4 ml, 9,2 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 13-etil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (32 mg, 12%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 406,50, observado: 406,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,16 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,53 (s, 3 H) 2,57 - 2,64 (m, 1 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 2,71 - 2,78 (m, 1 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 3,15 - 3,22 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,60 (s, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 5,08 (s, 1 H) 6,04 (d, J=4,55 Hz, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,96 (s, 2 H).

Ejemplo 11

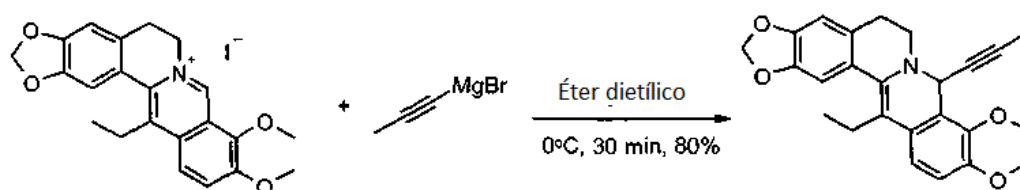
8-Alil-13-etil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



A una suspensión de yoduro de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (200 mg, 0,4 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de alilmagnesio en tetrahidrofurano (1,7 M, 2,5 ml, 4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8-alil-13-etil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (160 mg, 98%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 406,5, observado: 406,2; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,18 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,11 - 2,20 (m, 1 H) 2,25 - 2,35 (m, 1 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 2,66 - 2,76 (m, 2 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,80 (d, J=4,55 Hz, 6 H) 4,68 - 4,81 (m, 3 H) 5,63 - 5,75 (m, 1 H) 6,04 (d, J=11,87 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,94 (s, 2 H).

Ejemplo 12

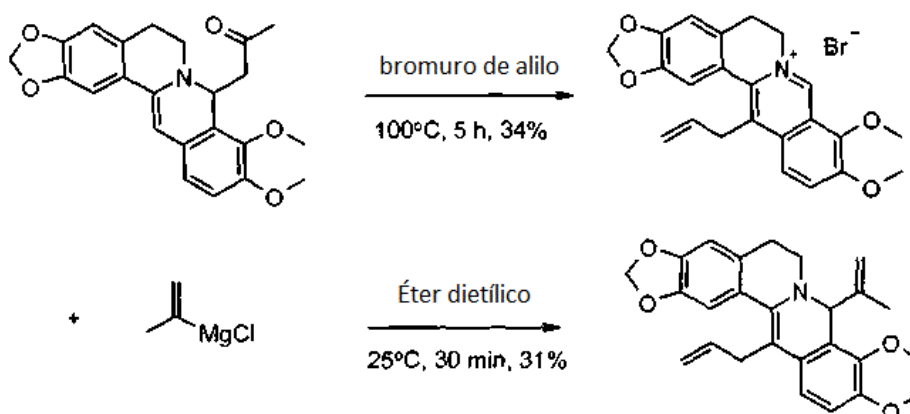
13-Etil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



5 A una suspensión de yoduro de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (200 mg, 0,4 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de 1-propinilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 8 ml, 4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 13-etil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (130 mg, 80%). CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{25}NO_4$ ($M+H$)⁺: 404,48, observado: 404,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 1,65 (d, J=2,02 Hz, 3 H) 2,60 - 2,81 (m, 4 H) 3,07 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 1 H) 3,81 (d, J=8,84 Hz, 6 H) 5,32 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,05 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 2 H).

Ejemplo 13

13-Alil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

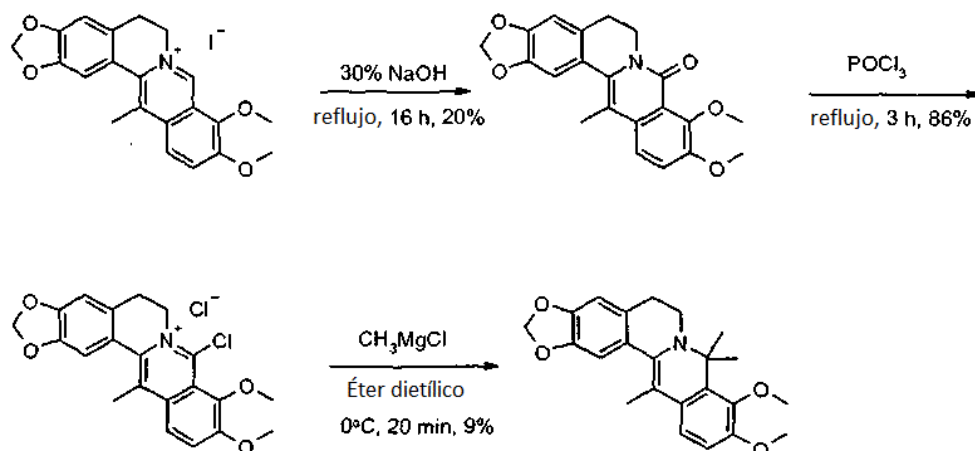


25 Una mezcla de 1-(9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-il)-propan-2-ona (2,0 g, 5,08 mmol) y bromuro de alilo (10 ml) se dispuso en un tubo sellado y se calentó durante 5 h a 100 °C. Después de enfriar, se añadió etanol (200 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 min. Después de enfriar, el precipitado resultante se recogió por filtración. La recristalización en etanol dio bromuro de 13-alil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,80 g, 34 %) CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{22}NO_4Br$ ($M+H$)⁺: 457,34, observado: 376,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,12 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 4,01 - 4,07 (m, 2 H) 4,10 (d, J=12,13 Hz, 6 H) 4,81 - 4,91 (m, 3 H) 5,38 (d, J=10,36 Hz, 1 H) 6,18 (s, 2 H) 6,40 - 6,51 (m, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,01 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H).

35 A una suspensión de bromuro de 13-alil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (300 mg, 0,66 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de isopropenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 M, 20 ml, 10 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 13-alil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (75 mg, 27%). CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{27}NO_4$ ($M+H$)⁺: 418,51, observado: 418,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,64 - 2,80 (m, 2 H) 2,97 - 3,06 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,63 (s, 1 H) 4,73 (s, 1 H) 5,06 - 5,18 (m, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 6,05 - 6,15 (m, 1 H) 6,81 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,91 (m, 1 H) 6,98 (s, 1 H).

Ejemplo 14

9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



5

Una mezcla de yoduro de 9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,95 g, 2,0 mmol) e hidróxido sódico al 30% en agua (150 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El precipitado se recogió y se trató con ácido clorhídrico al 3% caliente. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (gel de sílice de QingDao, malla 100-200, columna de vidrio de la empresa Shanghai SD) (50% diclorometano/acetato de etilo) dio 9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (150 mg, 20%) CL/EM m/e calc. para $C_{21}H_{19}NO_5$ (M+H)⁺: 366,69, observado: 366,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 2,80 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,96 - 4,07 (m, 2 H) 6,09 (s, 2 H) 7,00 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H).

10

Una mezcla de 9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (970 mg, 2,66 mmol) y oxiclورو de fósforo (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró en vacío dando cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (970 mg, 86%) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM m/e calc. para $C_{21}H_{19}Cl_2NO_4$ (M+H)⁺: 421,29.

20

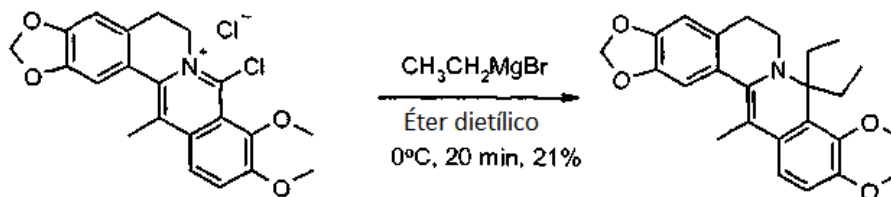
A una suspensión de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (970 mg, 2,3 mmol) en éter dietílico anhidro (150 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahydrofurano (3 M, 15 ml, 45 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 9,10-dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (80 mg, 9%). CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{25}NO_4$ (M+H)⁺: 380,46, observado: 380,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,63 (t, J=5,18 Hz, 2 H) 3,16 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 6,01 (s, 2 H) 6,81 (s, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 2 H) 6,98 (s, 1 H).

25

30

Ejemplo 15

8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



35

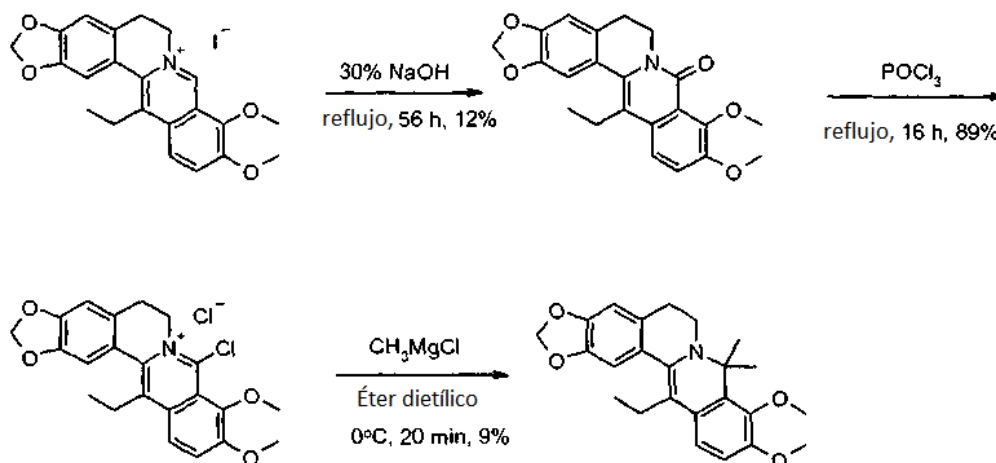
A una suspensión de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-13-metil-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (1050 mg, 2,5 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio en tetrahydrofurano (3 M, 9 ml, 27,4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter

40

dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (220 mg, 21%). CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{29}NO_4$ (M+H)⁺: 408,51, observado: 408,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,33 Hz, 6 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 1,97 (s, 3 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,70 (m, 2 H) 3,06 (m, 2 H) 3,70 - 3,81 (m, 6 H) 6,02 (s, 2 H) 6,70 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,88 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H).

Ejemplo 16

10 13-Etil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



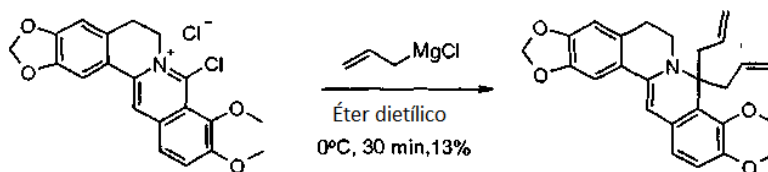
Una mezcla de yoduro de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (1,1 g, 2,2 mmol) e hidróxido sódico al 30% en agua (150 ml) se calentó a refluxo durante 56 h. El precipitado formado se recogió y se trató con ácido clorhídrico al 3% caliente. El precipitado se recogió y recristalizó en etanol dando 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (100 mg, 12%) CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{21}NO_5$ (M+H)⁺: 380,42, observado: 380,2; RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 2,80 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 3,03 (c, J=7,49 Hz, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,17 - 4,32 (m, 2 H) 6,05 (s, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,41 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=9,09 Hz, 1 H).

Una mezcla de 13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (60 mg, 0,16 mmol) y oxiclورو de fósforo (3 ml) se calentó a refluxo durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró en vacío dando cloruro de 8-cloro-13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (62 mg, 89%) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{21}Cl_2NO_4$ (M+H)⁺: 435,32; RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 3 H) 3,07 - 3,29 (m, 2 H) 3,32 - 3,55 (m, 2 H) 4,15 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 4,94 (s, 2 H) 6,13 (s, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 8,01 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=9,35 Hz, 1 H).

A una suspensión de cloruro de 8-cloro-13-etil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (62 mg, 0,14 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio en tetrahydrofurano (3 M, 18 ml, 54 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 20 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 13-etil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (5 mg, 9%). CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{27}NO_4$ (M+H)⁺: 394,49, observado: 394,1; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 1,50 (s, 6 H) 2,60 (t, J=5,31 Hz, 2 H) 2,65 - 2,72 (m, 2 H) 3,12 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 6,02 (s, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 6,88 (s, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 6,99 (m, 1 H).

Ejemplo 17

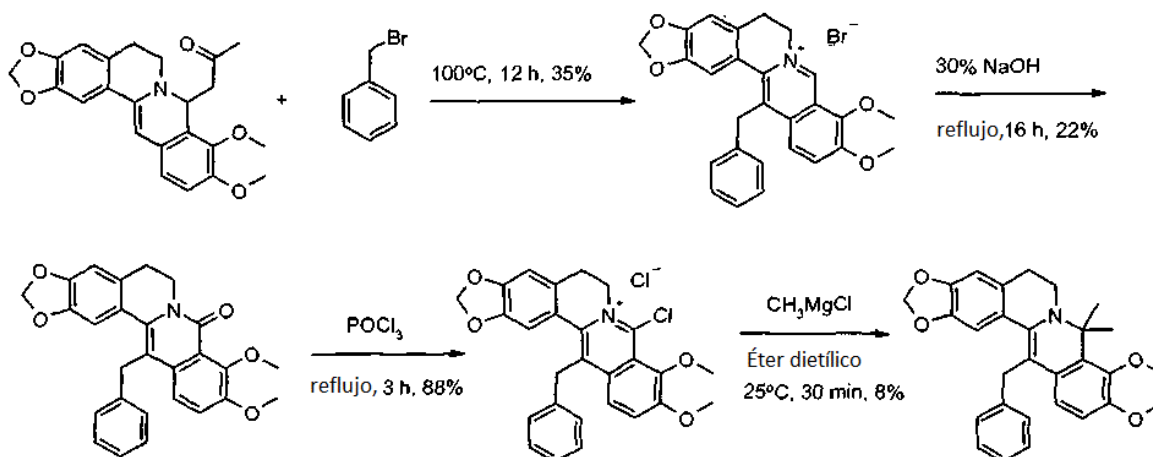
8,8-Dialil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



5 A una suspensión de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,2 g, 0,5 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de alilmagnesio en tetrahidrofurano (1,3 M, 2,16 ml, 4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 8,8-dialil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (28 mg, 13%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 418,51, observado: 418,3; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,66 - 2,78 (m, 4 H) 2,94 (dd, $J=15,41$, 6,06 Hz, 2 H) 3,26 (t, $J=5,43$ Hz, 2 H) 3,77 (d, $J=10,36$ Hz, 6 H) 4,88 (d, $J=10,36$ Hz, 2 H) 4,98 (d, $J=17,43$ Hz, 2 H) 5,35 (s, 1 H) 5,66 - 5,78 (m, $J=16,99$, 10,29, 7,07, 6,82 Hz, 2 H) 5,98 (s, 2 H) 6,51 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,80 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H).

Ejemplo 18

15 13-Bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



20 Una mezcla de 1-(9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-yl)propan-2-ona (2,0 g, 5,1 mmol) y bromometil-benceno (10 ml) se dispuso en un tubo sellado y se calentó durante 12 h a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se recogió el precipitado resultante y recristalizó en etanol dando bromuro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,92 g, 35%) como un sólido amarillo. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Br}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 506,40, observado: 426,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 4,12 (s, 3 H) 4,76 (s, 2 H) 4,83 - 4,96 (m, 2 H) 6,09 (s, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 3 H) 7,29 (t, $J=7,20$ Hz, 1 H) 7,38 (t, $J=7,45$ Hz, 2 H) 7,79 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=9,60$ Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

30 Una mezcla de bromuro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,9 g, 1,8 mmol) e hidróxido sódico al 30% en agua (150 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. El precipitado se recogió y se trató con ácido clorhídrico al 3% caliente. El residuo recristalizó en etanol dando 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (180 mg, 22%) CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 442,49, observado: 442,1.

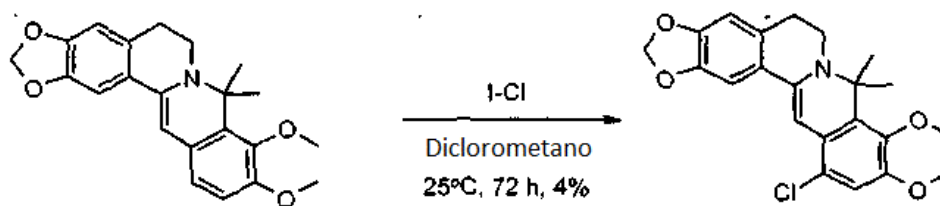
35 Una mezcla de 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (180 mg, 0,4 mmol) y oxiclóruo de fósforo (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró en vacío dando cloruro de 13-bencil-8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (176 mg, 88%) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 497,39.

40

A una suspensión de cloruro de 13-bencil-8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (176 mg, 0,35 mmol) en éter dietílico anhidro (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (3 M, 1,4 ml, 4 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en éter dietílico dando 13-bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (13 mg, 8%). CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{29}NO_4$ (M+H)⁺: 456,56, observado: 456,3; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 2,66 - 2,72 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 3,73 (d, J=2,53 Hz, 6 H) 4,05 (s, 2 H) 5,93 (s, 2 H) 6,71 (m, 2 H) 6,77 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,15 - 7,26 (m, 3 H) 7,31 (t, J=7,45 Hz, 2 H).

Ejemplo 19

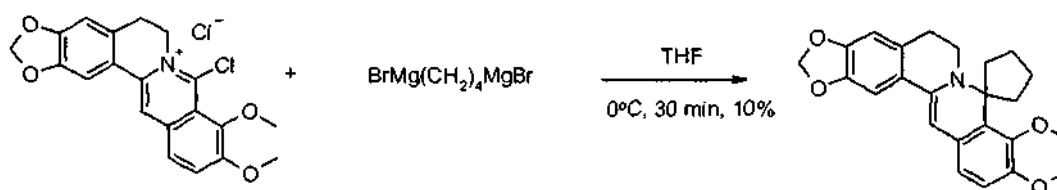
12-Cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



A una solución de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (182 mg, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 25 °C se añadió monoclورو de yodo (0,57 g, 3,5 mmol). Después de agitar en la oscuridad a 25 °C durante 72 h, la reacción se lavó dos veces con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (2 x 50 ml) para eliminar el exceso de monoclورو de yodo, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. La purificación en un sistema Waters Automated Flash System (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, controlador de muestra 2767, bomba 2525, detector: masa ZQ y UV 2487, sistema disolvente: acetonitrilo e hidróxido de amonio 0,1% en agua) dio 12-cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (9,6 mg, 4%). CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{22}ClNO_4$ (M+H)⁺: 400,88, observado: 400,1; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,05 (s, 6 H) 3,14 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,23 (m, 2 H) 6,22 (s, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H).

Ejemplo 20

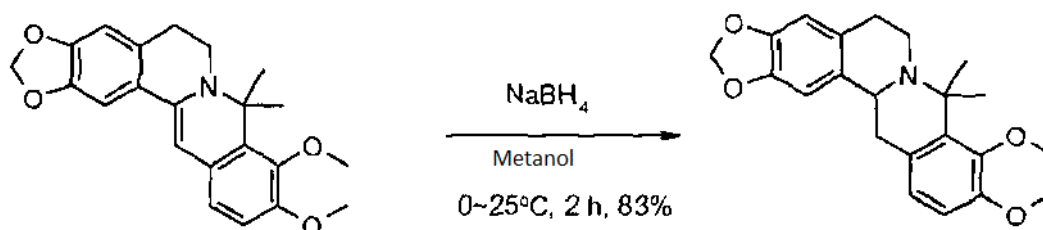
9',10'-Dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina]



A una suspensión de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (1,34 g, 3,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de butil-1,4-dimagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 17,4 ml, 4,95 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en metanol dando 9',10'-dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina] (120 mg, 10%). CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{25}NO_4$ (M+H)⁺: 392,47, observado: 392,2; RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1,84 - 1,97 (m, 2 H) 1,97 - 2,09 (m, 2 H) 2,18 - 2,30 (m, 2 H) 2,37 - 2,49 (m, 2 H) 2,82 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,31 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 5,73 (s, 1 H) 5,95 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,64 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H).

Ejemplo 21

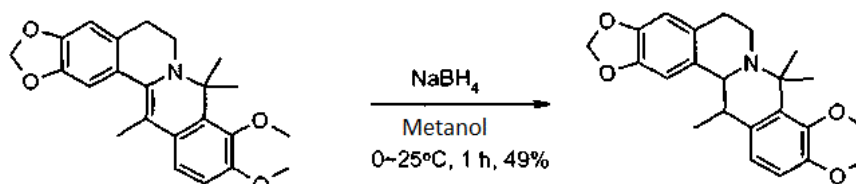
9,10-Dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



5 A una solución de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (600 mg, 1,64 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (65 mg, 1,7 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío dando 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (0,5 g, 83%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (M+H)⁺: 368,45, observado: 368,1; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,51 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,63 - 2,84 (m, 3 H) 2,84 - 2,93 (m, 1 H) 3,06 (dd, J=16,17, 3,79 Hz, 1 H) 3,21 - 3,28 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 4,09 (dd, J=11,37, 3,54 Hz, 1 H) 5,88 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 6,86 - 6,91 (m, 1 H).

Ejemplo 22

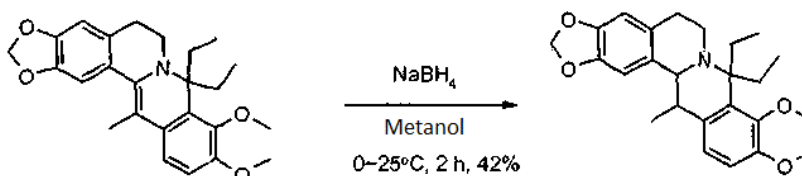
15 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



20 A una solución de 9,10-dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (60 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,39 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 h, el disolvente de la reacción se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en metanol dando 9,10-dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (30 mg, 49%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (M+H)⁺: 382,48, observado: 382,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,78 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 2,31 - 2,40 (m, 1 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,79 (d, J=6,06 Hz, 6 H) 4,03 (s, 1 H) 5,95 (d, J=3,28 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,81 (m, 2 H) 6,93 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 23

30 8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

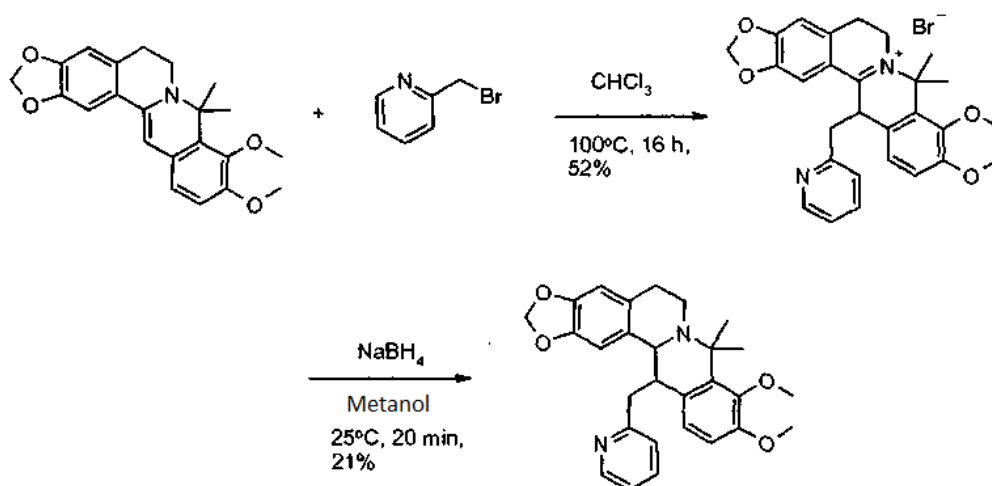


35 A una solución de 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (100 mg, 0,25 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (23 mg, 0,61 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío. El residuo recristalizó en metanol dando 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (43 mg, 42%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (M+H)⁺: 410,53, observado: 410,2; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0,48 (t, J=7,33 Hz, 3 H) 0,75 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,85 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 1,77 - 1,89 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 2,53 - 2,63 (m, 1 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 3,02 (dd, J=6,69, 2,91 Hz, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,52 (s, 1 H) 5,94 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,85 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 24

9,10-Dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

5



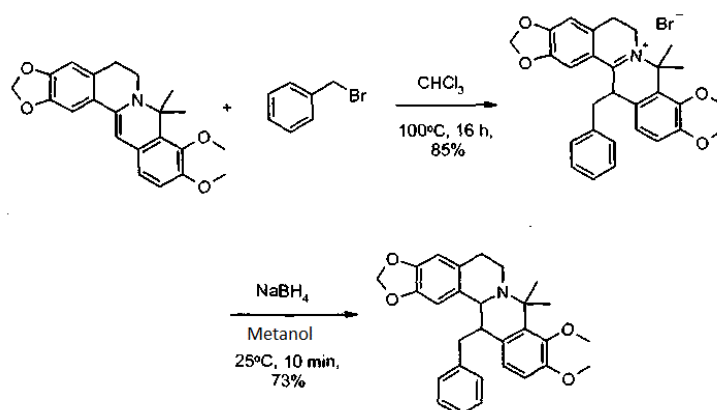
Una mezcla de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (100 mg, 0,27 mmol) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina en cloroformo se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se trituró con éter dietílico dando bromuro de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,6,8,13-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (79 mg, 52%). CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{29}BrN_2O_4$ (M+H)⁺: 538,45, observado: 457,3; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 1,99 (s, 3 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,42 - 3,54 (m, 2 H) 3,71 - 3,84 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,58 - 4,68 (m, 1 H) 5,54 (t, J=6,82 Hz, 1 H) 6,19 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 7,05 (t, J=4,29 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,81 (t, J=6,69 Hz, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 1 H) 8,64 (d, J=5,31 Hz, 1 H).

A una solución de bromuro de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,6,8,13-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (64 mg, 0,12 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (9 mg, 0,24 mmol) en porciones pequeñas a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 20 min, la mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío dando 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (12 mg, 21%). CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{30}N_2O_4$ (M+H)⁺: 459,56, observado: 459,3; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 3,00 - 3,09 (m, 2 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 3,55 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,22 (t, J=5,68 Hz, 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 1 H) 5,20 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 6,01 (d, J=4,04 Hz, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 7,01 - 7,04 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,73 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=5,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 25

13-Bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina

30

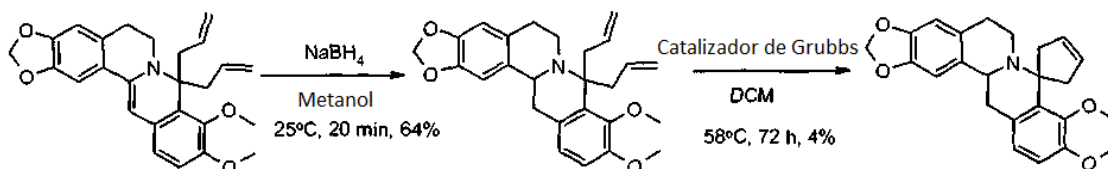


Una mezcla de 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (100 mg, 0,27 mmol) y bromuro de bencilo en cloroformo se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró en vacío. El residuo se trituró con éter dietílico dando bromuro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,6,8,13-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (124 mg, 85%). CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{30}BrNO_4$ (M+H)⁺: 537,47, observado: 456,3; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 2,63 - 2,78 (m, 1 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 3,49 - 3,62 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,33 - 4,44 (m, 1 H) 5,65 (s, 1 H) 6,17 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 6,31 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 7,08 - 7,19 (m, 3 H) 7,27 (s, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H).

A una solución de bromuro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,6,8,13-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (100 mg, 0,19 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (14 mg, 0,38 mmol) en porciones pequeñas a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 10 min, la mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío dando 13-bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (64 mg, 73%). CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{31}NO_4$ (M+H)⁺: 458,57, observado: 458,3; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,34 - 2,49 (m, 2 H) 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 2,75 - 2,85 (m, 1 H) 3,11 - 3,16 (m, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,80 (s, 3 H) 4,14 (s, 1 H) 5,94 - 5,99 (m, 3 H) 6,64 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 6,76 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 6,94 (s, 1 H) 7,06 - 7,17 (m, 3 H).

Ejemplo 26

9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-eno-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina]

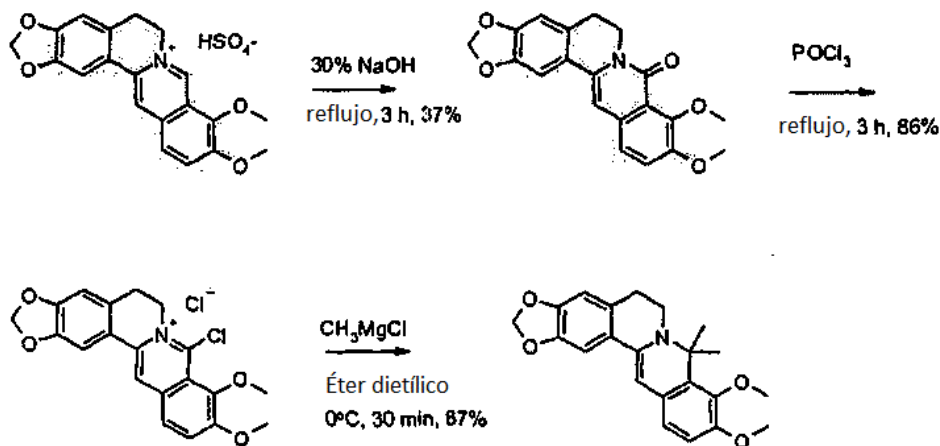


A una solución de 8,8-dialil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (110 mg, 0,26 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (10 mg, 0,26 mmol) en porciones pequeñas a 25 °C. Después de agitar a 25 °C durante 20 min, la mezcla se concentró en vacío. El residuo resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró en vacío dando 8,8-dialil-9,10-dimetoxi-5,9,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (70 g, 64%). CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{29}NO_4$ (M+H)⁺: 420,53, observado: 420,3; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,32 - 2,44 (m, 2 H) 2,54 - 2,64 (m, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 3,02 - 3,12 (m, 2 H) 3,80 (d, J=2,78 Hz, 6 H) 4,30 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 4,69 (d, J=10,36 Hz, 1 H) 4,74 - 4,88 (m, 2 H) 5,01 (d, J=16,93 Hz, 1 H) 5,36 - 5,48 (m, 1 H) 5,58 - 5,72 (m, 1 H) 5,93 (s, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 6,78 - 6,85 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

A una solución de 8,8-dialil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (68 mg, 0,16 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se añadió catalizador de Grubbs I (32 mg, 0,04 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 72 h a 58 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró en vacío. La purificación en un sistema Waters Automated Flash System (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, controlador de muestra 2767, bomba 2525, detector: masa ZQ y UV 2487, sistema disolvente: acetonitrilo e hidróxido de amonio al 0,1% en agua) dio 9',10'-dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-eno-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina] (2,5 mg, 4%). CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{25}NO_4$ (M+H)⁺: 392,47, observado: 392,3; RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,34 - 2,43 (m, 2 H) 2,55 - 2,68 (m, 1 H) 2,68-2,75 (m, 1 H) 2,75 - 2,81 (m, 1 H) 2,85 - 2,92 (m, 1 H) 2,92 - 2,99 (m, 1 H) 3,03 - 3,10 (m, 1 H) 3,11 (d, J=3,03 Hz, 1 H) 3,14 - 3,18 (m, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 5,78 - 5,83 (m, 1 H) 5,83 - 5,88 (m, 1 H) 5,90 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 6,91 (m, 1 H).

Ejemplo 27 (Referencia)

9,10-Dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



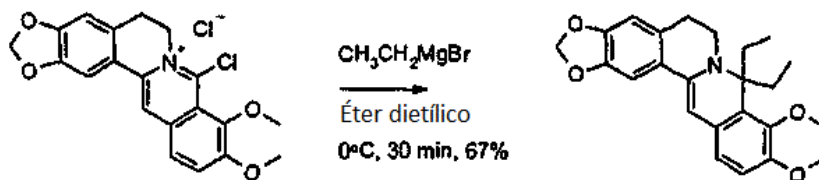
Se disolvió hidrógenosulfato de berberina (10 g, 22,6 mmol) en hidróxido sódico al 30% en agua (400 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h. El precipitado se recogió y se trató con ácido clorhídrico al 3% caliente. El precipitado se recogió y recristalizó en etanol dando 9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (3 g, 37%); CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 352,36, observado: 352,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,88 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,12 (t, J=6,06 Hz, 2 H) 6,08 (s, 2 H) 6,93 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,41 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,53 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

Una mezcla de 9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-8-ona (2 g, 5,7 mmol) y oxiclورو de f\u00f3sforo (20 ml) se calent\u00f3 a reflujo durante 4 h. Despu\u00e9s de enfriar, se recog\u00ed el residuo cristalino de color rojo anaranjado, se lav\u00f3 con cloroformo y se sec\u00f3 en vac\u00edo dando cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (2 g, 86%) como un s\u00f3lido que se us\u00f3 sin purificaci\u00f3n adicional. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 407,27.

A una suspensi\u00f3n de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (2 g, 5 mmol) en \u00e9ter diet\u00edlico anhidro (150 ml) a 0 \u00b0C se a\u00f1adi\u00f3 gota a gota una soluci\u00f3n de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (3 M, 18 ml, 54 mmol). Despu\u00e9s de agitar a 0 \u00b0C durante 30 min, la reacci\u00f3n se neutraliz\u00f3 a\u00f1adiendo una soluci\u00f3n acuosa saturada de cloruro am\u00f3nico (50 ml). La mezcla se extrajo con \u00e9ter diet\u00edlico (2 x 100 ml), se lav\u00f3 con salmuera, se sec\u00f3 sobre sulfato s\u00f3dico anhidro y se concentr\u00f3 en vac\u00edo. El residuo recristaliz\u00f3 en \u00e9ter diet\u00edlico dando 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (1,6 g, 87%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 366,43, observado: 366,0; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 (s, 6 H) 2,73 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,27 (t, J=5,56 Hz, 2 H) 3,76 (s, 6 H) 5,69 (s, 1 H) 5,99 (s, 2 H) 6,59 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,81 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H).

Ejemplo 28 (Referencia)

8,8-Dietil 9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina



A una suspensi\u00f3n de cloruro de 8-cloro-9,10-dimetoxi-5,6-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolin-7-ilio (0,5 g, 1,2 mmol) en \u00e9ter diet\u00edlico anhidro (50 ml) a 0 \u00b0C se a\u00f1adi\u00f3 gota a gota una soluci\u00f3n de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (3 M, 4,4 ml, 13 mmol). Despu\u00e9s de agitar a 0 \u00b0C durante 30 min, la reacci\u00f3n se neutraliz\u00f3 a\u00f1adiendo una soluci\u00f3n acuosa saturada de cloruro am\u00f3nico (30 ml). La mezcla se extrajo con \u00e9ter diet\u00edlico (2 x 100 ml), se lav\u00f3 con salmuera, se sec\u00f3 sobre sulfato s\u00f3dico anhidro y se concentr\u00f3 en vac\u00edo. El residuo recristaliz\u00f3 en \u00e9ter diet\u00edlico dando 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina (320 mg, 67%). CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 394,49, observado: 394,1; RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=6,32 Hz, 6 H) 1,78 - 1,95 (m, 2 H) 2,02 - 2,18 (m, 2 H) 2,73 (s, 2 H) 3,19 (s, 2 H)

3,74 (d, J=12,88 Hz, 6 H) 5,34 (s, 1 H) 5,99 (s, 2 H) 6,52 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,79 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,18 (s, 1 H).

Ejemplo 29

5

Efectividad en la utilización de la glucosa muscular

Se cultivaron mioblastos L6 en DMEM suplementado con FBS 10%. Las células confluentes se diferenciaron en miotubos cultivando con DMEM suplementado con FBS 2% durante 6 días. Los miotubos L6 se trataron con compuestos durante 2 horas. La captación de glucosa se realizó en las células privadas de suero durante 16 h. Las células se lavaron con PBS y se incubaron en tampón de Krebs-fosfato Ringer-HEPES que contiene BSA 0,1% con o sin 100 nmol/l de insulina. A continuación, las células se incubaron con 0,05 mmol/l de 2-desoxi-D-glucosa y 0,5 μ Ci de 2-desoxi-D-[1,2- 3 H]glucosa durante 10 min. El ensayo se terminó lavando las células tres veces con PBS enfriado en hielo. Las células se solubilizaron con Triton X-100 0,1% y se determinó la radiactividad por recuento de centelleo líquido. La concentración total de proteína celular se midió por el método de Bradford. La captación de glucosa se realizó por duplicado. Los compuestos se ensayaron a concentraciones de 1 μ M y 3 μ M. En esta prueba, los compuestos de fórmula (I) inducen una actividad de captación de glucosa entre 1 y 2 veces la actividad de captación de glucosa del vehículo. Algunos compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) inducen una actividad de captación de glucosa entre 1,2 y 2 veces la captación de glucosa del vehículo. Otros compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) inducen una actividad de captación de glucosa entre 1,4 y 2 veces la actividad de la captación de glucosa del vehículo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

20

Tabla 1

Ejemplo	Captación de glucosa a 1 μ M	Captación de glucosa a 3 μ M
1	1,32 veces la del vehículo	1,30 veces la del vehículo
2	1,11 veces la del vehículo	1,07 veces la del vehículo
3	1,16 veces la del vehículo	1,11 veces la del vehículo
4	1,86 veces la del vehículo	1,46 veces la del vehículo
5		1,15 veces la del vehículo
6		1,07 veces la del vehículo
7	1,58 veces la del vehículo	1,68 veces la del vehículo
8	1,20 veces la del vehículo	1,35 veces la del vehículo
9	1,63 veces la del vehículo	0,99 veces la del vehículo
10	1,05 veces la del vehículo	1,22 veces la del vehículo
11	1,15 veces la del vehículo	
12	1,59 veces la del vehículo	1,22 veces la del vehículo
13	0,94 veces la del vehículo	1,05 veces la del vehículo
14	1,21 veces la del vehículo	1,18 veces la del vehículo
15	1,22 veces la del vehículo	1,14 veces la del vehículo
16	1,25 veces la del vehículo	0,91 veces la del vehículo
17	1,34 veces la del vehículo	1,04 veces la del vehículo
18	1,19 veces la del vehículo	1,05 veces la del vehículo
19	1,25 veces la del vehículo	1,24 veces la del vehículo
20	1,20 veces la del vehículo	1,18 veces la del vehículo
21	1,22 veces la del vehículo	1,14 veces la del vehículo
22	1,38 veces la del vehículo	1,46 veces la del vehículo
23	1,10 veces la del vehículo	1,14 veces la del vehículo
24	1,11 veces la del vehículo	1,03 veces la del vehículo
25	1,13 veces la del vehículo	1,02 veces la del vehículo
26	1,12 veces la del vehículo	1,11 veces la del vehículo
27	1,62 veces la del vehículo	1,65 veces la del vehículo
28	1,47 veces la del vehículo	1,12 veces la del vehículo

25

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar según la manera conocida tal cual como principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

5 Por comprimido

Principio activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo B

10 Un compuesto de fórmula (I) se puede usar según la manera conocida tal cual como principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

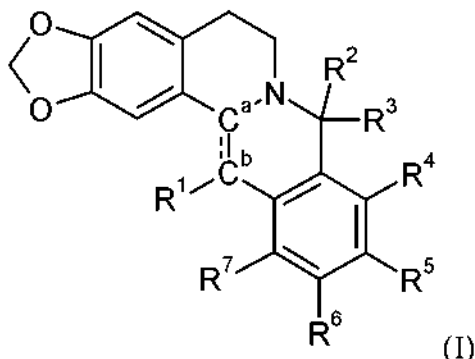
Por cápsula

Principio activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	222,0 mg

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, fenilalquilo, piridinilalquilo, alquilpirazolilalquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo u oxetilaminocarbonilalquilo;
 R^4 es halógeno o alcoxi;
 R^5 es halógeno o alcoxi;
 R^6 es hidrógeno o halógeno;
 R^7 es hidrógeno o halógeno;

15 y en la que R^2 y R^3 son a), b) o c)

a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de alquenilo y alquinilo;
 b) R^2 y R^3 son ambos al mismo tiempo alquilo, alquenilo o alquinilo;
 c) R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo, cicloalquenilo, oxetilo o tetrahidropirranilo;

25 y en la que el enlace entre C^a y C^b es un enlace sencillo o un doble enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 con la condición de que 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina; 9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina se excluyan.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, fenilalquilo o piridinilalquilo.

35 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, propenilo, bencilo o piridinilmetilo.

40 4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^1 es hidrógeno, metilo o etilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de etenilo, propenilo, etinilo y propinilo.

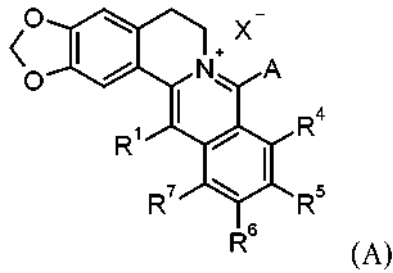
45 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en a) uno de R^2 y R^3 es hidrógeno y el otro se selecciona de propenilo, etinilo o propinilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en b) R^2 y R^3 ambos son metilo al mismo tiempo, ambos son etilo al mismo tiempo o ambos son propenilo al mismo tiempo.

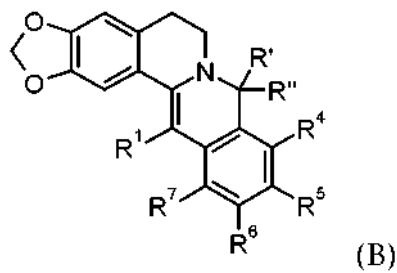
50 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en c) R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo o cicloalquenilo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en c) R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman ciclopentilo o ciclopentenilo.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R⁴ es alcoxi.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁴ es metoxi.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ es alcoxi.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R⁵ es metoxi.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R⁶ es hidrógeno.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R⁷ es hidrógeno o cloro.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 seleccionado de
 9,10-Dimetoxi-8-vinil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 20 8-Etinil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Etil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 25 8-Alil-13-etil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Etil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Alil-8-isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 30 13-Etil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8,8-Dialil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 12-Cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9',10'-Dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
 35 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8,8-Dietil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-8,8-dimetil-13-piridin-2-ilmetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Bencil-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-ene-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina].
- 40 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 seleccionado de
 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-Etinil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 45 9,10-Dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-Isopropenil-9,10-dimetoxi-13-metil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-13-metil-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 13-Etil-9,10-dimetoxi-8-prop-1-inil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 50 12-Cloro-9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9',10'-Dimetoxi-5',6'-dihidrospiro[ciclopentano-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina];
 9,10-Dimetoxi-8,8,13-trimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
 9',10'-Dimetoxi-5',6',13',13a'-tetrahidrospiro[ciclopent-3-ene-1,8'-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina].
- 55 18. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que comprende una de las siguientes etapas:

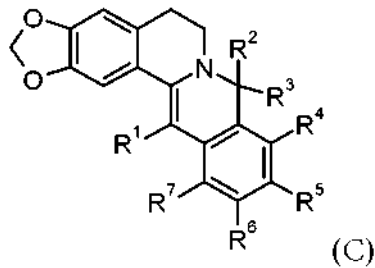
(a) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (A)



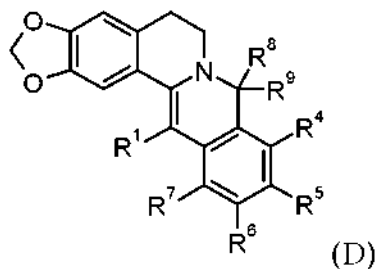
5 en la presencia de RMgY o en la presencia de YMg(CH₂)₄MgY;
(b) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (B)



10 en la presencia de I-Cl;
(c) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (C)



15 en la presencia de NaBH₄ o
(d) la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (D)



20 en la presencia de un catalizador de Grubbs; en la que R¹ a R⁷ son lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, R⁸ y R⁹ son alquenilo, A es hidrógeno o Cl, R se selecciona de alquilo, alquenilo y alquinilo, R' y R'' se seleccionan de alquilo, alquenilo y alquinilo y X e Y se seleccionan de Cl y Br.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o un compuesto seleccionado de 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;

8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2,a]isoquinolina;

9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina para su uso como principio terapéuticamente activo.

- 5 20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o un compuesto seleccionado de
 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
 10 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y un vehículo terapéuticamente inerte.

21. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o de un compuesto
 15 seleccionado de
 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8,8-dietil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 8-alil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina;
 20 9,10-dimetoxi-8-pent-4-enil-5,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina y
 9,10-dimetoxi-8,8-dimetil-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquino[3,2-a]isoquinolina
 para la preparación de medicamentos para el tratamiento o profilaxia de la hiperglucemia o diabetes tipo 2.