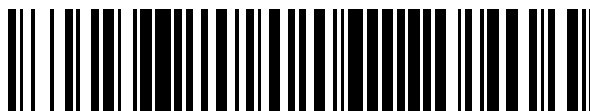


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 187**

51 Int. Cl.:

C07D 455/03 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2010 PCT/EP2010/059654**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO2011009714**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2010 E 10730174 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2456770**

54 Título: **Derivados de sal de benzoquinolizinio como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

20.07.2009 US 458657

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

15.06.2017

73 Titular/es:

**NAXOSPHARMA S.R.L. (100.0%)
Via XVI Strada, 22
20020 Cesate, IT**

72 Inventor/es:

**LOMBARDI, PAOLO;
BUZZETTI, FRANCO y
ARCAMONE, ANDREA GUIDO**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 617 187 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 sal de benzoquinolizino como agentes anticancerosos.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de sal de benzoquinolizino y a procedimientos para la preparación de dichos compuestos. La invención comprende asimismo las composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados y dichos compuestos y las composiciones para la utilización en el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

10 **Técnica anterior**

Las protoberberinas constituyen una familia de alcaloides de benzoquinolizino de origen natural que se encuentran en plantas tales como, por ejemplo, Anonaceae, Berberidaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae. Los ejemplos relevantes de las protoberberinas son berberina o 9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizino; berberrubina (o berbina) o 9-hidroxi-10-metoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizino; y palmatina o 2,3,9,10-tetrametoxi-5,6-dihidrobenzo[a,g]quinolizino. Los derivados de sal de benzoquinolizino de la invención pueden ser asimismo considerados y denominados comúnmente como derivados de protoberberina. A lo largo de la presente memoria, se utilizan de manera intercambiable tanto la nomenclatura científica, recomendada por la IUPAC, como la tradicional, común.

La patente US nº 3.910.938 y la patente US nº 3.920.665 describen compuestos de berbina portadores de sustituyentes alquilo, alilo o alcoxi en la posición 13 como inhibidores del crecimiento de cepas de sarcoma trasplantadas en ratones. No se mencionan los restos (hetero)aromáticos adicionales enlazados a los sustituyentes en la posición 13.

La patente US nº 6.008.356 y la patente US nº 6.030.978 describen derivados de protoberberina sustituidos en la posición 13 con grupos fenilmetilo (bencilo) y piridilmetilo como agentes antifúngicos, y composiciones farmacéuticas que los contienen. Dichas memorias de patente no mencionan nada sobre una actividad anticancerosa, y no existe ninguna referencia sobre los compuestos 13-(di)arilalquilo sustituidos, incluso no se realiza ninguna divulgación ni mención sobre los sustituyentes fenilalquílicos y piridilalquílicos. El ejemplo 1 (13-bencilo) de dichas patentes US se sometió a prueba de manera comparativa con los nuevos compuestos de la presente memoria, dando como resultado una actividad antitumoral mucho menor.

La patente US nº 6.239.139 y la patente US nº 6.255.317 divulgan unos derivados de berberina portadores de grupos alquilo, alquenilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, etoxicarbonilo, etoxicarbonilmetilo, hidroxicarbonilmetilo, etoxicarboniletilo, y 2-valerolactonilo en la posición 13, como inhibidores de la biosíntesis de colesterol. No se mencionan una actividad antitumoral y/o unos restos (hetero)aromáticos adicionales enlazados a los sustituyentes en la posición 13.

El documento WO 2008/040192 divulga unos derivados de berberina portadores de alquilo inferior, alcoxi inferior, y ésteres de alquilo inferior de ácido acético en la posición 13. Dichos derivados producen o promueven la absorción de glucosa para las células musculares, y presentan unos efectos médicos para mejorar la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, y se pueden utilizar para tratar diabetes mellitus, adiposidad, hígado graso y sus complicaciones causadas por resistencia a la insulina. No se mencionan una actividad antitumoral y/o unos restos (hetero)aromáticos adicionales enlazados a los sustituyentes en la posición 13.

Eur. J. Med. Chem., 31, 469, 1996 informa de análogos de berberina sustituidos en la posición 13 mediante grupos alquilo inferior no sustituidos únicamente como agentes antibacterianos.

Life Sciences 73, 1401, 2003 describe los efectos de 13-metil y 13-etil berberina sobre la expresión de determinadas proteínas en relación con una actividad antibacteriana de la que se ha informado.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 1707, 2006, divulga el compuesto 13-(piperidinopropil) berberina y su unión a unas estructuras de ADN de G-cuádruple naturales y sintéticas.

Bioorg. Med. Chem. Lett. 19, 954, 2009, divulga diversos compuestos de 13-alquil y 13-bencil 5,6-dihidrobenzo[a,g]quinolizino como antagonistas del receptor P2X₇ como agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores potenciales.

J. Med. Chem, 52, 492, 2009 informa de análogos de berberina sustituidos en la posición 13 con grupos alquilo inferior y bencilo únicamente como reguladores por incremento del receptor de LDL.

65 El documento WO 01/95908 A1 divulga unas protoberberinas sustituidas en 13 para la utilización en el tratamiento del cáncer; además, las protoberberinas sustituidas en 13, y su utilización en el tratamiento del cáncer se describen

asimismo en J. Biol. Chem., 2002, 277(14), 12388-95.

En Rapid Commun. Mass Spectrum., 2007, 21(11), 1759-66, es divulgada una protoberberina sustituida en 13 específica, que presenta una gran selectividad para el ADN de G-cuádruple tetramérico y resulta así eficaz en el tratamiento del cáncer. Los documentos EP 2 070 926 A1 y WO 2009/002873 A1 divulgan diversas protoberberinas sustituidas en 13 que resultan útiles para reducir los niveles de lípidos.

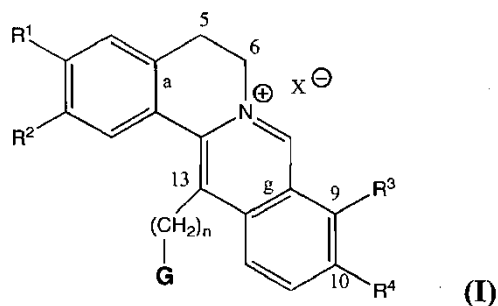
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, 17(11), 3866-72 describe la actividad antibacteriana de algunas protoberberinas sustituidas en 13.

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16(15), 3913-16 divulga una protoberberina específicamente sustituida en 13 que es potencialmente útil como antimicrobiano y antileucémico.

Aus. J. Chem., 2003, 56(9), 871-873 describe un procedimiento para fabricar derivados sustituidos en 13 del alcaloide biológicamente activo berberina partiendo de un precursor sintético de la misma, a saber, 8-alildihidroberberina.

Divulgación de la invención

Se describen en la presente memoria unos compuestos de sal de 5,6-dihidrodibenzo[a,g]quinolizinio sustituido en 13 de la fórmula general (I):



en los que

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente un grupo hidroxilo o un alcoxi (C₁-C₆), o, tomados conjuntamente, un grupo metilendioxi;

R³ y R⁴, que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente un grupo hidroxilo o alcoxi (C₁-C₆);

X representa un ion de ácido inorgánico, ion de ácido orgánico o haluro;

n es un número entero de 1 a 5, inclusive; y

G representa

(a) -Z-Ar;

o

(b) -Y=(Ar)₂

en el que

Z es un enlace, u O(CH₂)ₘ, CO-NH(CH₂)ₘ, o NH-CO(CH₂)ₘ;

Y es CH, O(CH₂)ₘ-CH, CO-N, CO-NH(CH₂)ₘ-CH, o NH-CO(CH₂)ₘCH;

m es un número entero de 0 a 3, inclusive; y

Ar representa un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico mono-, bi- o tricíclico, insaturado o aromático de 5-15 miembros, en los que cualquiera de dichos sistemas anulares heterocíclicos, para cada aparición, contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre O, N, o S; y en los que cualquiera de dichos sistemas anulares, para cada aparición, contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados

m es 0, 1, o 2; y

n es 1, 2, o 3.

5 Son divulgados asimismo en la presente memoria unos compuestos en los que:

Z es $\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_m$, o $\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_m$;

m es 0, 1, o 2; y

10

n es 1.

Además son divulgados en la presente memoria unos compuestos de fórmula (I), en los que:

15 G representa $-\text{Y}=(\text{Ar})_2$; e

Y y Ar son como se definen anteriormente.

En particular, son divulgados en la presente memoria unos compuestos en los que:

20

Y es CH; y

n es 1, 2, 3, o 4.

25 Son divulgados asimismo en la presente memoria unos compuestos en los que:

Y es $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-CH}$;

m es 0 o 1; y

30

n es 1, 2 o 3.

Son divulgados asimismo en la presente memoria unos compuestos en los que:

35 Y es CO-N ; y

n es 1.

Son divulgados asimismo en la presente memoria unos compuestos en los que:

40

Y es $\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_m\text{-CH}$, o $\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_m\text{-CH}$;

m es 0 o 1; y

45

n es 1.

En los compuestos de fórmula (I) según la invención, Ar puede representar un radical de sistema anular carbocíclico mono- o bicíclico aromático seleccionado de entre fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes.

50

En los compuestos de fórmula (I) según la invención, Ar puede asimismo representar un grupo indolilo o un grupo piridilo, que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes.

Los sustituyentes del resto Ar se pueden seleccionar independientemente de entre metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3,3,3-tricloroetilo; hidroxilo, metoxilo, etoxilo, 2,2,2-tricloroetoxilo, 3,3,3-tricloroetoxilo, acetoxilo, trifluoroacetoxilo, tricloroacetoxilo; amino, (di)metilamino, (di)etilamino, acetamido, trifluoroacetamido; ciano, nitro, fluoro, cloro, yodo y bromo.

55

Resultan preferidos los compuestos del listado siguiente. Los compuestos marcados con (*) no forman parte de la invención, y son únicamente divulgados en la presente memoria. El significado indicado del anión X no se debe interpretar como limitativo del compuesto específico reivindicado, dado que un X definido se puede convertir fácilmente en un X diferente realizando simplemente unas reacciones de metátesis, por ejemplo el yoduro de un compuesto de la fórmula general (I) se puede convertir en el cloruro del mismo compuesto de la fórmula general (I) mediante tratamiento con cloruro de plata (ver, por ejemplo, J. Nat. Prod. 61, 1150, 1998). Por lo tanto, haciendo referencia, por ejemplo, a la sal de cloruro (o bromuro, o yoduro, etc.) de un 5,6-dihidrodibenzo[a,g]quinolizino sustituido en 13 específico, la presente invención también engloba cualquier otra sal de ese 5,6-

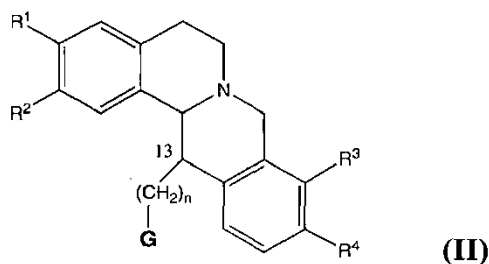
60

65

1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(4-hidroxibenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-clorofenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-metoxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-hidroxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-clorobenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-metoxibenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(p-hidroxibenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[3-(p-clorofenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[3-(p-metoxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[3-(p-hidroxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[2-(difenilmetiloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-difenilmetiloximetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-bencilaminocarbonilmetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-fenilaminocarbonilmetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-fenilaminocarbonilmetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(4-piridil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(1-indolil)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-clorobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-metoxibencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-dimetilaminobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(5-metoxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-hidroxibencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-clorofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-metoxifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-dimetilaminofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-hidroxifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(5-cloroindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(5-metoxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(5-hidroxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(5-dimetilaminoindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-bencilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-fenilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(4-piridil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-clorobencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-metoxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-hidroxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-clorofenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); yoduro de 13-[(p-metoxifenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); y yoduro de 13-[(p-hidroxifenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*).

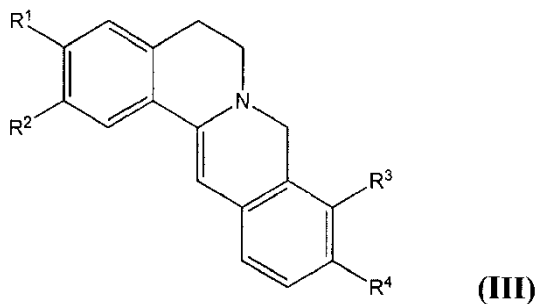
Son divulgados en la presente memoria unos procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I). Únicamente forma parte de la invención el procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) en los que G representa $-Z-Ar$, en el que Z es un enlace y Ar representa un sistema anular carbocíclico mono- o bicíclico aromático de 5-15 miembros, o un grupo indolilo, o un grupo piridilo, en los que cualquiera de dichos sistemas anulares carbocíclicos, o grupos indolilo, o grupos piridilo, para cada aparición, contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (di)alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carboniloxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquilo(C_1-C_6); y en los que cualquiera de dichos restos $alq^*(C_1-C_6)$, para cada aparición, contiene de 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br e I.

Un primer procedimiento comprende hacer reaccionar una tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 de fórmula general (II)

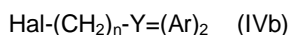
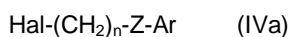


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , G y n son como se definen anteriormente, con agentes oxidantes tales como los representados por halógenos, por ejemplo Br_2 o I_2 , o haloamidas y haloimidas, por ejemplo N-cloro-, N-bromo- o N-yodosuccinimida, para proporcionar un compuesto de la fórmula general (I) en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , G y n son como se definen anteriormente, y X representa el átomo de halógeno derivado del agente oxidante anterior utilizado, obteniéndose dichas tetrahidroprotoberberinas sustituidas en 13 de la fórmula general (II) como se expone a continuación:

i) cuando G representa $-Z-Ar$, en el que Z es un enlace u $O(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es CH u $O(CH_2)_m-CH$, hacer reaccionar una dihidroprotoberberina de fórmula general (III)

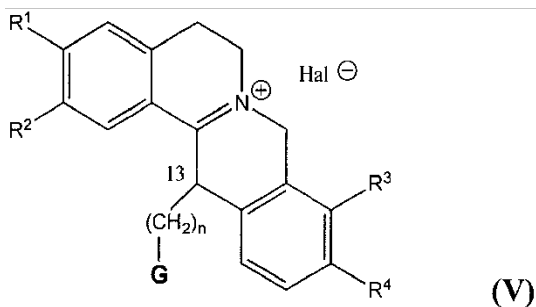


con un haluro de fórmulas generales (IVa) o (IVb)



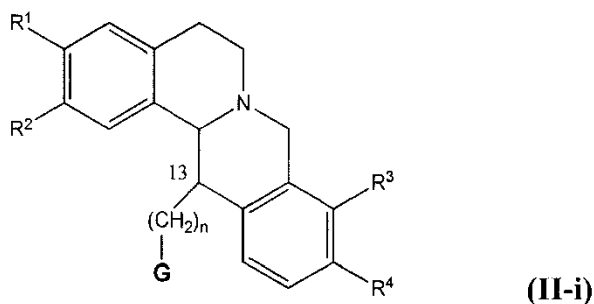
en las que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, n y m son como se definen anteriormente, Z e Y son como se establecen anteriormente en la presente memoria, y Hal es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo o yodo, para proporcionar un derivado de iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (V)



en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n son como se definen anteriormente, y G es como se establece en la presente memoria anteriormente, y

reducir la iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (V) para obtener una tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 de la fórmula general (II-i):



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n son como se definen anteriormente, y G es como se establece en la presente memoria anteriormente;

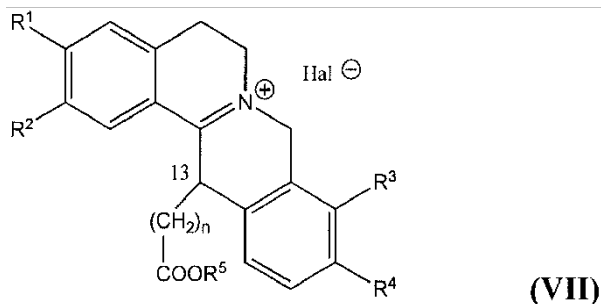
ii) cuando G representa -Z-Ar, en el que Z es CO-NH(CH₂)_m, o representa -Y=(Ar)₂, en el que Y es CO-N o CO-NH(CH₂)_m-CH, hacer reaccionar una dihidroprotoberberina de la fórmula general (III) con un éster de ácido haloalcanoico de fórmula (VI)

5



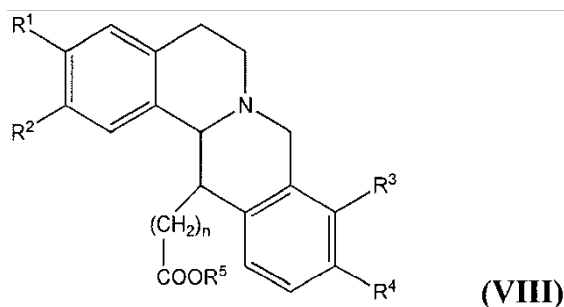
en el que Hal y n son como se definen anteriormente, y R⁵ representa radicales tales como metilo, etilo, t-butilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares, para obtener un derivado de iminioprotoberberina de éster de ácido 13-alquilcarboxílico de fórmula (VII),

10



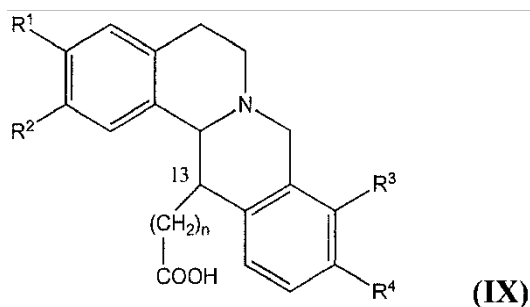
reducir la iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (VII) para obtener la tetrahidroprotoberberina de fórmula (VIII)

15



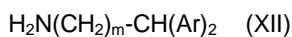
hidrolizar o escindir el grupo éster del compuesto de fórmula (VIII) para obtener un derivado de tetrahidroprotoberberina de ácido 13-alquilcarboxílico de la fórmula general (IX)

20



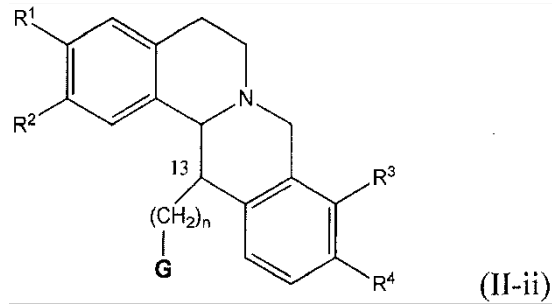
someter el compuesto ácido (IX) así obtenido a una reacción de amidación con un compuesto amínico de fórmulas (X), (XI), o (XII)

25



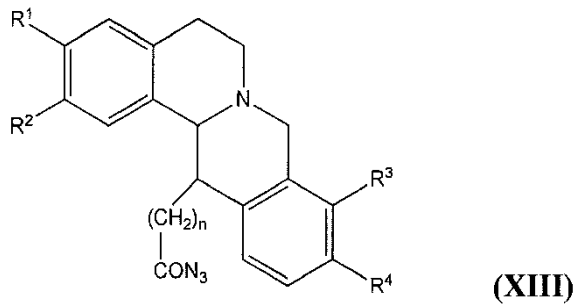
en el que Ar y m son como se definen anteriormente para obtener una tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 de la fórmula general (II-ii)

30



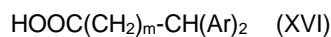
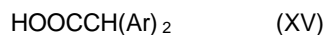
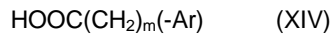
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n son como se definen anteriormente, y G es como se establece en la presente memoria anteriormente;

5 iii) cuando G representa $-Z-Ar$, en el que Z es $NH-CO(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es $CO-N$ o $NH-CO(CH_2)_m-CH$, obtener el derivado acil azido de fórmula (XIII)

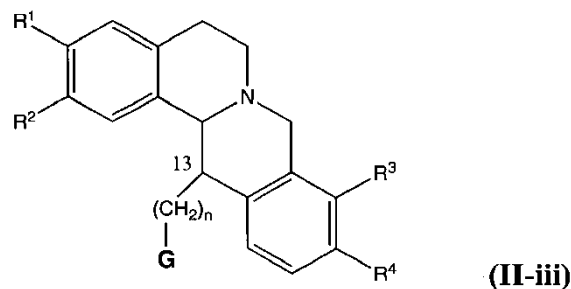


10 a partir del derivado de tetrahydroprotoberberina de ácido 13-alcilcarboxílico correspondiente de la fórmula general anterior (IX),

15 y someter el derivado acil azido de fórmula (XIII) así obtenido a una reacción de retroamidación con un compuesto ácido de fórmulas (XIV), (XV), o (XVI)



20 en el que Ar y m son como se definen anteriormente para obtener una tetrahydroprotoberberina sustituida en 13 de la fórmula general (II-iii)



25 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n son como se definen anteriormente, y G es como se establece en la presente memoria anteriormente.

30 La oxidación de una tetrahydroprotoberberina sustituida en 13 de fórmula general (II) para proporcionar los compuestos divulgados en la presente memoria se puede llevar a cabo según los métodos conocidos, por ejemplo como se describe en la patente US nº 6.030.978 o en J. Nat. Prod. 61, 115 (1998). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como cloroformo, etanol o ácido acético, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100°C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en cloroformo a reflujo cuando se utiliza N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida. Cuando se utiliza yodo, el disolvente preferido es el etanol a reflujo. Cuando se utiliza bromo como agente oxidante, el disolvente preferido es el ácido acético.

Preferentemente, la oxidación se lleva a cabo con N-clorosuccinimida o yodo.

5 La reacción de una dihidroprotoberberina de fórmula general (III) con un haluro de fórmulas generales (IVa) o (IVb) para proporcionar un derivado de iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (V), en el que G representa -Z-Ar, en el que Z es un enlace u $O(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es CH u $O(CH_2)_m-CH$, y la reacción similar de una dihidroprotoberberina de fórmula (III) con un éster de ácido haloalcanoico de fórmula (VI) para proporcionar un derivado de iminioprotoberberina de éster de ácido 13-alkilcarboxílico de fórmula (VII), se pueden llevar a cabo como se da a conocer generalmente para alquilaciones de enaminas. La alquilación de enaminas, descrita en la presente memoria a continuación, es un procedimiento análogo, por ejemplo como se da a conocer en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16, 3913 (2006). La alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo acetonitrilo, cloroforno, diclorometano o dioxano. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo caliente en presencia de yoduro de sodio. En los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb), el átomo de halógeno es preferentemente bromo o yodo.

15 Los compuestos de fórmulas generales (IVa), (IVb) o (VI) están comercializados o son conocidos a partir de la bibliografía, o se pueden preparar mediante modificaciones de procedimientos químicos conocidos que resultan evidentes para el experto en la materia de la síntesis orgánica.

20 Las condiciones de reacción adecuadas para la reducción de los compuestos de iminio de fórmulas (V) y (VII) para obtener la tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 correspondiente de fórmulas (II-i) y (VIII), respectivamente, son borohidruro de sodio o de potasio en un disolvente prótico, tal como metanol, etanol o isopropanol. Preferentemente, la reducción se lleva a cabo en una disolución etanólica a temperatura ambiente utilizando un exceso de borohidruro de sodio. La hidrólisis o la escisión del grupo éster del compuesto de éster de fórmula (VII) para obtener un derivado de tetrahidroprotoberberina de ácido 13-alkilcarboxílico de fórmula (IX) se puede llevar a cabo siguiendo los métodos y procedimientos habituales conocidos en la química orgánica para la hidrólisis de ésteres metílicos, etílicos, t-butílicos o para la escisión de ésteres bencílicos y tricloroetílicos, respectivamente.

30 La reacción de amidación de un compuesto de fórmula (IX) con una amina de fórmulas (X), (XI) o (XII) para obtener un compuesto de fórmula general (II-i), en el que G representa -Z-Ar, en el que Z es $CO-NH(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es $CO-N$ o $CO-NH(CH_2)_m-CH$, se lleva a cabo mediante procedimientos habituales descritos en química orgánica. Se pueden utilizar unos agentes de condensación tales como hidroclouros de dicitlohexilcarbodiimida o de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, como se describe, por ejemplo, en J. Amer. Chem. Soc. 95, 875 (1973). Como catalizador, se puede utilizar la dimetilaminopiridina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida o diclorometano, a temperaturas comprendidas entre 35 $0^{\circ}C$ y aproximadamente $50^{\circ}C$.

40 Los compuestos amínicos de fórmulas generales (X), (XI) y (XII) están comercializados o son conocidos a partir de la bibliografía, o se pueden preparar mediante modificaciones de procedimientos químicos conocidos que resultan evidentes para el experto en la materia de la síntesis orgánica.

45 La reacción de retroamidación de un acil azido derivado de fórmula (XIII) con un compuesto ácido de fórmulas (XIV), (XV), o (XVI) para obtener un compuesto de fórmula general (II-iii), en el que G representa -Z-Ar, en el que Z es $NH-CO(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es $CO-N$ o $NH-CO(CH_2)_m-CH$, es conocida por transcurrir a través de la intermediación de un isocianato reactivo generado a partir del acil azido derivado de fórmula (XIII) como precursor (reacción de Curtius). Las condiciones adecuadas para realizar dicha reacción de retroalimentación son como se da a conocer, por ejemplo, en el ejemplo 6 del documento WO92/09574. El acil azido derivado de fórmula (XIII) se obtiene mediante el ácido correspondiente de fórmula (IX) con métodos conocidos en química orgánica. Un método preferido es la utilización de fosforazidato de difenilo (DPPA), como se describe en Tetrahedron, 30, 2151, 1974.

50 Los compuestos ácidos de fórmulas generales (XIV), (XV), o (XVI) están comercializados o son conocidos a partir de la bibliografía, o se pueden preparar mediante modificaciones de procedimientos químicos conocidos que resultan evidentes para el experto en la materia de síntesis orgánica.

55 En un caso particular de los compuestos de la fórmula general (I) divulgados en la presente memoria, en los que G representa -Z-Ar, en el que Z es un enlace o $O(CH_2)_m$, o representa $-Y=(Ar)_2$, en el que Y es CH u $O(CH_2)_m-CH$, se proporciona un segundo procedimiento para la preparación de dichos compuestos que comprende hacer reaccionar una 8-acetonilprotoberberina de la fórmula general (XVII), obtenida como se describe, por ejemplo, en la patente US n^o 6.255.317



con un exceso del haluro de las fórmulas generales descritas anteriormente (IVa) o (IVb) para obtener un derivado de protoberberina sustituida en 13 de la fórmula general (I), en el que R¹, R², R³, R⁴, y n son como se describen anteriormente, G es como se establece en la presente memoria anteriormente, y X representa Hal en las fórmulas generales descritas anteriormente (IVa) o (IVb). Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en una disolución de acetonitrilo a unas temperaturas comprendidas entre las temperaturas ambiente y de reflujo. Preferentemente, el halocompuesto de fórmulas (IVa) o (IVb) se utiliza en un gran exceso (2-10 eq. mol.). Cuando se utilizan los compuestos de cloro o de bromo, generalmente se añaden 1-3 eq. mol. de un yoduro de metal alcalino para acelerar la reacción.

Se proporcionan asimismo unas composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) combinado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Únicamente se consideran parte de la invención las composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) según la invención. Por lo tanto, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) se combina con un portador inerte. Las composiciones se pueden formular de manera convencional utilizando unos portadores habituales como son conocidos por un experto en la materia farmacéutica. Un portador preferido es la alfa-, beta- o gamma-ciclodextrina.

Como se expone, las protoberberinas sustituidas en 13 de fórmula (I) según la invención, en contraste con los compuestos de la técnica anterior derivados de estructura de la protoberberina, muestran una actividad antitumoral considerable en las estirpes de células cancerosas relevantes. Un perfil anticanceroso único de este tipo no se ha descrito hasta el momento en la bibliografía de patentes ni científica en relación con ninguno de los derivados de protoberberina de la técnica anterior.

Para la determinación de las actividades antitumorales *in vitro*, los compuestos de fórmula (I) se evaluaron en un panel de estirpes de células tumorales sensibles, resistentes e insensibles, que son únicamente ejemplificativas para la actividad antitumoral de los compuestos, y no se han de interpretar como limitativas de sus actividades antitumorales únicamente para las estirpes celulares expuestas en la presente memoria. *Estirpes celulares*. Se estableció la estirpe celular 2008 procedente de un paciente con cistadenocarcinoma seroso del ovario, y la subestirpe C13* resistente a cDDP, aproximadamente 15 veces resistente a cDDP, se obtuvo a partir de la estirpe celular 2008 madre mediante una exposición mensual a cDDP, seguida de exposición crónica a unos aumentos escalonados en la concentración de cDDP (Cancer Research 52, 1895, 1992). Las estirpes celulares se hicieron crecer como monocapas en un medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero fetal bovino inactivado por calor y 50 µg/ml de sulfato de gentamicina. Todos los medios celulares y el suero se adquirieron de (Lonza, Verviers, Bélgica). Los cultivos se equilibraron con 5% de CO₂ humedecido en aire a 37°C. Todos los estudios se llevaron a cabo en unas células negativas a micoplasmas, como se determina de manera habitual con el kit de detección de micoplasmas MycoAlert (Lonza, Walkersville, MD, USA).

La estirpe de células cancerosas de ovario humano A2780 y un subestirpe resistente a platino seleccionada *in vitro* mediante unos aumentos escalonados de la concentración de cisplatino en el medio proceden de la Universidad de Modena y Reggio Emilia. Las células A2780 resistentes a cisplatino se expusieron semanalmente a 50 µM de cisplatino durante 1 h. Ambas estirpes celulares se mantuvieron en un medio RPMI 1640 con 10% (vol/vol) de suero fetal de ternera, penicilina (62,9 mg/l), y estreptomycin (100 mg/l) (GIBCO).

Ensayo de crecimiento celular. El crecimiento celular se determinó mediante una modificación del ensayo del colorante de cristal violeta (Analytical biochemistry, 182, 16 1989). Los días seleccionados, tras la eliminación del medio de cultivo tisular, la monocapa celular se fijó con metanol antes de la tinción con una disolución al 0,2% de cristal violeta en metanol al 20% durante por lo menos 30 minutos. Tras lavar varias veces con agua destilada para eliminar el exceso de colorante, las células se dejaron secar. El colorante incorporado se solubilizó en isopropanol ácido (1N HCl:2-propanol, 1:10). Tras la dilución apropiada, el colorante se determinó espectrofotométricamente a 540 nm. El colorante extraído fue proporcional al número de células. El porcentaje de citotoxicidad se calculó comparando la absorbancia de los cultivos expuestos a los compuestos de la invención con cultivos no expuestos (control). Los datos se presentan en las tablas 1a y 1b siguientes. El porcentaje de citotoxicidad es presentado en la presente memoria como la concentración inhibidora semimáxima (IC₅₀), que es una medida de la eficacia de un compuesto de la invención para inhibir el crecimiento celular a la mitad con respecto al control (100%).

Tabla 1a

Estirpe celular	Compuesto IC50 (uM) a 72 horas de exposición							
	CDDP	5-FU	Berberina	Complejo	NAX012	NAX013	NAX014	NAX018(*)
2008	3,6	10	10	9,2	3,6	6,6	5,8	4
C13*	17	8	6	5	2,2	2,4	1,8	0,66

Tabla 1b

Estirpe celular	Compuesto IC50 (uM) a 72 horas de exposición							
	cDDP	Berberina	Ej. comp.	NAX012	NAX013	NAX014	NAX018(*)	NAX030(*)
A2780	2	4	2,5	0,6	1	1,4	0,4	4,5
A2780/CP	20	2,5	3,3	0,6	1	1	1	2,5

Los compuestos marcados con (*) no forman parte de la invención.

5 *Cultivos celulares y tratamientos.* Unas células tumorales humanas (HeLa de cuello uterino y HCT116 de carcinoma de colon) se hicieron crecer a 37°C en atmósfera humedecida que contiene 5% de CO₂ en D-MEM suplementado con 10% de FCS, 4 mM de glutamina, 2 mM de piruvato de Na, 100 U/ml de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomina (todos los reactivos procedieron de Celbio, Pero, Italia). Las células HeLa son la estirpe de células tumorales humana más ampliamente utilizada; la estirpe celular de carcinoma de colon HCT116 ha demostrado ser extremadamente resistente a la quimioterapia convencional. Las células se trataron con los compuestos de la invención a una dosis fija de 10 µM durante 24 h, eventualmente seguido de 24 de recuperación en un medio libre de fármaco. Como control positivo de la inhibición del crecimiento, las células se trataron con 10 uM de etopósido. Se sometieron a ensayo asimismo algunos de la invención a una dosis de 1 uM.

10 *Ensayos de proliferación celular – ensayo de MTT.* Las células se sembraron en placas de 96 multipocillos a la densidad de 10³/100 µl (excepto fibroblastos, que se sembraron a la densidad de 1,5 x 10³/100 µl). Las células se tratan 24 h más tarde con el fármaco durante 24 h, seguido eventualmente de 24 h de recuperación en un medio libre de fármaco. Al final de los tratamientos, se añaden a cada pocillo 20 µl del Ensayo de Proliferación Celular No Radioactivo CellTiter 96 (MTT; Promega, Milán, Italia). Las placas se incuban entonces durante 4 h a 37°C en la oscuridad y se analizan con un lector de microplacas (Gio. De Vita, Roma, Italia) a 492 nm. Los experimentos se realizan por cuadruplicado, y se repiten tres veces. Los datos se expresan en las tablas 2a-c siguientes como el porcentaje comparado con las células de control consideradas como 100%.

Tabla 2a

Estirpe celular	Compuesto a 10 uM							
	Etopósido	Berberina	Ej. comp.	NAX012	NAX013	NAX014	NAX018(*)	NAX019
HeLa 24h	74,8	121,2	98,0	72,4	74,5	71,9	40,6	62,8
24h+24h	1,0	92,9	74,5	41,3	60,8	45,4	11,3	33,5
HCT 116 24h	104,2	166,0	20,4	0,0	10,0	49,5	30,6	6,0
24h+24h	96,2	93,3	22,2	34,8	60,2	15,4	13,7	32,1

Tabla 2b

Estirpe celular	Compuesto a 1 uM				
	Etopósido	Berberina	Ej. comp.	NAX014	NAX018(*)
HeLa 24h	94,3	178,3	139,1	92,1	64,0
24h+24h	59,5	168,3	93,6	59,4	45,8

Tabla 2c

Estirpe celular	Compuesto a 1 uM a 24 horas de exposición					
	Etopósido	Berberina	Ej. comp.	NAX012	NAX013	NAX018(*)
HCT116	138,8	201,1	119,4	52,1	58,1	68,2

Los compuestos marcados con (*) no forman parte de la invención.

Leyenda para las tablas

- 5 cDDP: cisplatino; cis-diaminodicloroplatino
- 5-FU: fluorouracilo; 5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona
- Etopósido: VP16; 4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-etiliden-beta-D-glucopiranosido]
- 10 Berberina: cloruro de 9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- Ej. Comp.: yoduro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- 15 NAX012: yoduro de 13-(3-fenilpropil)-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- NAX013: yoduro de 13-[2-(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- 20 NAX014: yoduro de 13-[2-(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- NAX018: yoduro de 13-(3,3-difenilpropil)-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (no forma parte de la invención)
- 25 NAX019: yoduro de 13-[2-(indol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio
- NAX030: yoduro de 13-[(5-cloroindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (no forma parte de la invención)

30 Por lo tanto, los compuestos reivindicados son útiles para los tratamientos terapéuticos de enfermedades tumorales en seres humanos y otros mamíferos mediante la administración de cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula (I) según la invención a un sujeto en tratamiento para, por ejemplo, leucemias, linfomas, tumores sólidos tales como sarcomas, carcinomas de mama, ovárico y de cuello uterino, carcinomas de vejiga y de próstata, carcinomas broncogénos, gástricos y hepáticos, mesoteliomas, tumores cerebrales, glioblastoma, y similares. Los compuestos y las composiciones reivindicados se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes quimioterápicos o inhibidores del crecimiento adicionales. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquilsulfonatos tales como busulfano; aziridinas tales como benzodopa, carbocicua, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafazina, clofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorrubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor del ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicua; elfornitina; acetato de eliptinio; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK(R); razoxano; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicua; 2,2',2''-triclortrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel y docetaxel; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Se incluyen asimismo en esta definición los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos, incluyendo por ejemplo tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles que inhiben aromatasas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona, y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina.

65

Los ejemplos de agentes inhibidores del crecimiento incluyen agentes que bloquean la progresión del ciclo celular (en un lugar distinto de la fase S), tales como agentes que inducen la detención de G1 y la detención de la fase M. Los bloqueadores de la fase M clásicos incluyen los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina), taxol, e inhibidores de topo II, tales como doxorubicina, epirrubicina, daunorrubicina, etopósido, y bleomicina. Aquellos agentes que detienen G1 se extienden asimismo en la detención de la fase S, por ejemplo agentes alquilantes del ADN tales como tamoxifeno, prednisona, dacarbazina, mecloretamina, cisplatino, metotrexato, 5-fluorouracilo, y ara-C.

Son conocidos diversos sistemas de suministro, y se pueden usar para administrar un agente de la invención, por ejemplo encapsulamiento en liposomas, micropartículas, microcápsulas. Los métodos de introducción pueden ser entéricos o parenterales, e incluyen de manera no limitativa las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, intraocular, y oral. Los compuestos se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante infusión o inyección intravenosa en embolada, mediante absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.), y se pueden administrar junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. La administración puede ser diaria, semanal, o mensual, o en combinación con otros agentes. Se puede utilizar asimismo la administración pulmonar, por ejemplo mediante la utilización de un inhalador o nebulizador, y la formulación con un agente formador de aerosol. La cantidad del compuesto de la invención que será eficaz para su uso terapéutico destinado se puede determinar mediante técnicas clínicas estándares basadas en la presente descripción. Además, se pueden utilizar opcionalmente unos ensayos *in vitro* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos. Generalmente, los intervalos de dosificación adecuados para la administración intravenosa son generalmente de aproximadamente 1-50 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 5-40 mg/kg de peso corporal, todavía más preferentemente de aproximadamente 10-20 mg/kg de peso corporal.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo preparativo 1

9,10-Dimetoxi-5,8-dihidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

(Dihidroberberina)

A una disolución de clorhidrato de berberina (3,718 g, 10 mmoles) en piridina (30 ml) se le añadió en porciones borohidruro de sodio (450 mg, 12 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió más borohidruro de sodio (380 mg, 10 mmoles), y la agitación continuó durante 1 h. La reducción se monitorizó mediante TLC (DCM-acetato de etilo-metanol 4:4:2). La mezcla se vertió en agua con hielo. El precipitado se filtró, el residuo se lavó con agua y se secó a continuación a vacío sobre cloruro de calcio para proporcionar 2,860 g del compuesto del título en un rendimiento de aproximadamente 85%.

RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 2,87 (t, J = 5,8Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,9Hz, 2H), 3,84(s, 6H), 4,31 (br s, 2H), 5,94 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,58 (brs, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,16 (s, 1H).

Ejemplo preparativo 2

8-Acetonil-9,10-dimetoxi-5,8-dihidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

(8-Acetonil-dihidroberberina)

Se disolvió cloruro de berberina (3,718 g, 10 mmoles) en una disolución 5N de hidróxido de sodio (17 ml, 85 mmoles) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió gota a gota acetona (3,7 ml, 2,90 g, 50 mmoles), y la mezcla se agitó durante aproximadamente 6 h a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante TLC (hexano-dietilamina 9:1). El precipitado se filtró, se lavó con metanol al 80% hasta un pH neutro y a continuación se secó a vacío para proporcionar 3,020 g de un sólido blanco (80% de rendimiento).

RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 4,8/14,4Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,93 (dd, J = 6,6/14,4Hz, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,21 (dd, J = 4,8/6,6Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,4, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,24 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 3

Éster etílico del ácido (9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizin-13-il)-acético

(13-etoxicarbonilmetil-tetrahidroberberina)

Se añadió gota a gota con agitación bromoacetato de etilo seco (30 ml, 270,5 mmoles) a dihidroberberina (2,62 g, 0,78 mmoles) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución se calentó hasta 100°C durante 1 h para proporcionar una suspensión. Se añadió tolueno seco (25 ml) a la suspensión, el precipitado se filtró y se secó a continuación para proporcionar el producto intermedio de sal imínica inestable (3,78 g, 8,9 mmoles) que se disolvió en etanol absoluto (50 ml) y se agitó a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (400 mg, 10,5 mmoles) a la suspensión, que se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió más borohidruro de sodio (400 mg, 10,5 mmoles), y se agitó adicionalmente durante 1 h. La mezcla se concentró a continuación mediante la evaporación del disolvente *in vacuo*. Se añadió agua (200 ml) al producto en bruto, y la mezcla se extrajo a continuación con éter dietílico (3 x 150 ml). El extracto de éter dietílico combinado se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para producir el éster etílico del ácido (9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina-13-il)-acético como un sólido amarillo (2,8 g, 88% de rendimiento). P.f. 103-104°C.

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,30 (dd, *J* = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 2,44 (dd, *J* = 15,6, 8,4 Hz, 1H), 2,50-2,61 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H), 3,52 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,98 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5,91 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron procediendo de manera análoga y partiendo del éster etílico del ácido haloalcanoico de fórmula (VI) apropiado:

Éster etílico del ácido (9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina-13-il)-propiónico (*13-etoxicarbonilet-il-tetrahidroberberina*).

Ejemplo preparativo 4

Ácido (9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina-13-il)-acético
(*13-carboximetil-tetrahidroberberina*)

A una disolución del compuesto del éster etílico del ejemplo preparativo 3 (372 mg, 0,88 mmoles) en metanol (20 ml) se le añadió una disolución acuosa al 2% de hidróxido de litio (30 ml), y la mezcla se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió agua, y a continuación se acidificó hasta un pH 1 con HCl 1N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título como un sólido blanco (334 mg, 95%). P.f. 202-205°C.

RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,59-2,85 (m, 4H), 3,18-3,34 (m, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,06 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H).

Los compuestos siguientes se obtuvieron procediendo de manera análoga:

Ácido (9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina-13-il)-propiónico (*13-carboxietil-tetrahidroberberina*).

Ejemplo comparativo

Yoduro de 13-bencil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

(*yoduro de 13-bencilberberina*)

El compuesto del título se obtuvo haciendo reaccionar 8-acetonil-tetrahidroberberina con bromuro de bencilo como se describe en el ejemplo 1 de la patente US nº 6.008.356 y de la patente US nº 6.030.978.

RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 10,60 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,11 (brd, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 5,35-5,20 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,25 (t, 2H).

Preparación de tetrahidroprotoberberinas sustituidas en 13 de la fórmula general (II-i)

Ejemplo 1

13-[2-(Fenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

[*13-(2-Fenil)etil-tetrahidroberberina*]

A una disolución de dihidroberberina (338 mg, 1 mmol) y bromuro de 2-feniletilo (2,22 g, 12 mmoles) en acetonitrilo

(25 ml) se le añadió yoduro de sodio (450 mg, 3 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura de reflujo en nitrógeno. A continuación, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua, y la sal de iminio inestable se separó por filtración y se secó.

5 A una disolución de la sal de iminio obtenida anteriormente en etanol absoluto, se le añadió en porciones borohidruro de sodio (378 mg, 10 mmoles), y la suspensión resultante se agitó durante 45 min. a temperatura ambiente. Se añadió más borohidruro de sodio (302 mg, 8 mmoles), y la suspensión se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron a continuación. El residuo se
10 cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10-20%) para proporcionar el compuesto del título.

RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H) 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (brd, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,25 (m, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,40 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,20 (t, 2H).

15 Procediendo de manera análoga, y partiendo de los compuestos haloalquil(hetero)arílicos de la fórmula general (IVa, Z es un enlace) o de los compuestos haloalquilen(hetero)arílicos de la fórmula general (IVb, Y es CH) apropiados, se obtuvieron los compuestos siguientes:

- 20 13-[2-(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-metilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
25 13-[2-(4-fluorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-bromofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 30 13-[2-(4-trifluorometilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
35 13-[2-(4-nitrofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-dimetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 40 13-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-etoxicarbonilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 45 13-[2-(naft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-cloronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 50 13-[2-(4-metoxinaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(4-nitronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 55 13-[2-(4-etoxicarbonilnaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(indol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 60 13-[2-(5-cloroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(5-nitroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 65 13-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
13-[2-(5-etoxicarbonilindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

- 13-[3-(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 5 yoduro de 13-[3-(4-clorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-fluorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 10 13-[3-(4-bromofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-metilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-metoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 15 13-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-trifluorometilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 20 13-[3-(4-nitrofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-dimetilaminofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 25 13-[3-(4-acetamidofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-etoxicarbonilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 30 13-[3-(4-fenoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(naft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 35 13-[3-(4-cloronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-metoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 40 13-[3-(4-nitronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(4-carbetoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 45 13-(3-indolilpropil)-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(5-cloroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 50 13-[3-(5-nitroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[3-(5-metoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 55 13-[3-(5-carbetoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 13-[(1,4-benzodioxan-2-il)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*);
- 60 13-[2,2'-bis(fenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*);
- 13-[2,2-bis(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*);
- 65 13-[2,2-bis(4-bromofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

(*);

13-[2,2-bis(4-fluorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

yoduro de 13-[2,2-bis(4-metilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[2,2-bis(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(4-metilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(4-metoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(4-fluorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(4-clorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

13-[3,3-bis(4-bromofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina (*)

Los compuestos marcados con (*) deben considerarse ejemplos comparativos.

Ejemplo 2 (comparativo)

13-(Benciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

[13-(Benciloxi)metil-tetrahidroberberina]

Se disolvieron dihidroberberina (338 mg, 1 mmol) y bencil clorometil éter (3,44 mg, 15,5 mmoles) en acetonitrilo (25 ml), y se añadió a continuación yoduro de sodio (450 mg, 3 mmoles). La suspensión resultante se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción enfriada se concentró a vacío, se diluyó con agua, la sal de iminio inestable precipitada se separó por filtración y se secó.

A una disolución de la sal de iminio en etanol absoluto (25 ml) se le añadió borohidruro de sodio (378 mg, 10 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. A continuación, se añadió más borohidruro de sodio (302 mg, 8 mmoles), y la mezcla se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (10-20%) como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,05-7,60 (m, 5H), 5,80 (s, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,80 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,2-3,3 (s, 4H)

Procediendo de manera análoga y partiendo de los compuestos haloalquioxialquil(hetero)arílicos de la fórmula general (IVa, Z es $O(CH_2)_m$, $m \geq 1$) o de los compuestos haloalquilen(hetero)arílicos de la fórmula general (IVb, Y es $O(CH_2)_m-CH$, $m \geq 0$) apropiados, se obtuvieron los compuestos siguientes:

13-[2-(benciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(1,4-benzodioxan-2-il)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(4-clorobenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(4-metoxibenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(4-dimetilaminobenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(4-hidroxi)benzilo]metil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina.

Ejemplo 3 (comparativo)

- 5 13-[2-(Fenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina
 [13-(2-Fenoxi)etiltetrahydroberberina]
- 10 A una disolución de dihydroberberina (338 mg, 1 mmol) y bromuro de 2-fenoxietilo (2,412 g, 12 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió yoduro de sodio (900 mg, 6 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua, y la sal de iminio inestable se separó por filtración y se secó.
- 15 La sal de iminio se disolvió en etanol absoluto (20 ml), a continuación se añadió borohidruro de sodio (378 mg, 10 mmoles), y la suspensión resultante se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se añadió más borohidruro de sodio (378 mg, 10 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h adicional a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío, a continuación se añadió agua (60 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna utilizando hexano-acetato de etilo (10-25%) como eluyente para obtener el compuesto del título.
- 20 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 6,8 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 4,3 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 5,6 (m, 2H), 3,1 (t, 2H).
- 25 Procediendo de manera análoga y partiendo de los compuestos haloalquilo(hetero)arílicos de la fórmula general (IVa, Z es O(CH₂)_m, m = 0) apropiados, se obtuvieron los compuestos siguientes:

- 13-[3-(fenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 30 13-[2-(p-clorofenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
 yoduro de 13-[2-(p-metoxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio;
- 35 13-[2-(p-hidroxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
 13-[3-(p-clorofenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
- 40 13-[3-(p-metoxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;
 13-[3-(p-hidroxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina.

Preparación de tetrahidroprotoberberinas de la fórmula general (II-ii) sustituidas en 13

Ejemplo 4 (comparativo)

- 13-Bencilaminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina
 [13-Bencilaminocarbonilmetil-tetrahydroberberina]
- 50 Una disolución de la 13-ácido acético tetrahydroberberina del ejemplo preparativo 4 (334 mg, 0,84 mmoles) y bencilamina (180 mg, 1,68 mmoles) en DMF (10 ml) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (322 mg, 1,68 mmoles) y dimetilaminopiridina (256 mg, 2,1 mmoles), y la disolución resultante se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con disolución de HCl al 10% (2 x 50 ml) y disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó, se concentró, y el residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 8:2, para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento de 75% (306 mg).
- 55 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,1 (m, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (s,d,1H), 6,65 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 2,5 (d, 2H), 2,4 (d,2H).
- 60 Procediendo de manera análoga y partiendo de las 13-ácido alcanico tetrahydroprotoberberinas de la fórmula general (IX) apropiadas y de los derivados de amina de las fórmulas generales (X), (XI), y (XII) apropiados, se obtuvieron los compuestos siguientes:
- 65 13-fenilaminocarboniletil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 9,6 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,25 (d, d, 3H), 7,0 (d, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,6 (m, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,8 (s, 6H), 3,7 (m, 2H), 2,5 (d, 2H), 2,4 (d, 2H);

5 13-[(4-piridil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina; RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 10,0 (s, 1H), 8,4 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,0 (m, 4H), 6,7 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,9 (s, 6H), 3,8 (m, 2H), 2,6 (d, 2H), 2,5 (d, 2H);

13-[(1-indolil)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

10 13-[(p-clorobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

15 13-[(p-metoxibencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-dimetilaminobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

20 13-[(p-hidroxiobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-clorofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

25 13-[(p-metoxifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

30 13-[(p-dimetilaminofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-hidroxiifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

35 13-[(5-cloroindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(5-metoxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

40 13-[(5-hidroxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

45 13-[(5-dimetilaminoindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina.

Preparación de tetrahidroprotoberberinas de la fórmula general (II-iii) sustituidas en 13

Ejemplo 5 (comparativo)

50 13-Bencilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina

(13-Bencilcarbonilaminometil-tetrahidroberberina)

55 Se añadieron trietilamina (1,02 g, 1,02 mmoles) y difenilfosforilazida (2,75 g, 10 mmoles) con agitación a temperatura ambiente a una suspensión de 13-(carboximetil)-tetrahidroberberina (3,972 g, 10 mmoles) en acetonitrilo (30 ml). Tras 2 h con agitación adicional a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre cloroformo y bicarbonato de sodio acuoso al 5%. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para proporcionar 13-(azidocarbonilmetil)-tetrahidroberberina (3,80 g, 90% de rendimiento).

60 Una suspensión agitada de la 13-(azidocarbonilmetil)-tetrahidroberberina (3,80 g, 9 mmoles) así obtenida, ácido fenilacético (1,226 g, 9 mmoles), y trietilamina (0,911 g, 9 mmoles) en benceno se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 8 h. La mezcla de reacción se enfrió, el precipitado se filtró, se lavó con pequeñas porciones de benceno, y se cromatografió a continuación sobre una columna de gel de sílice utilizando hexano - acetato de etilo 8:2 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (3,063 g, 70% de rendimiento).

65 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,2 (m,1H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,6 (m, 1H),

6,0 (s, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,7 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,5 (d, 2H).

Procediendo de manera análoga y partiendo de las tetrahidroprotoberberinas del ácido 13-alcanoico de la fórmula general (IX) apropiadas y de los derivados de ácido de las fórmulas generales (XIV), (XV), y (XVI) apropiados, se

obtuvieron los compuestos siguientes:

13-fenilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(4-piridil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-clorobencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-metoxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-hidroxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-clorofenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina;

13-[(p-metoxifenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizina.

Preparación de los compuestos descritos en la presente memoria

Ejemplo 6

Yoduro de 13-[2-(fenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio

[Yoduro de 13-(2-fenil)etilberberina]

A una disolución de 13-[(2-(fenil)etil)-tetrahydroberberina (1 mmol, 445 mg) en etanol absoluto (30 ml) se le añadió yodo (762 mg, 3 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 6 h. A continuación se añadió más yodo (1,5 mmoles, 381 mg), y la mezcla se puso a reflujo durante 10 h adicionales. El yodo en exceso se descompuso mediante adición de tiosulfato de sodio hasta que la disolución marrón cambió a un color amarillo y se formó un precipitado amarillo. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-3% en diclorometano, para proporcionar 512 mg del compuesto del título (90% de rendimiento).

RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,5 (s, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,2 (m, 3H), 7,1 (d, 3H), 6,9 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,0 (s, 2H), 5,2 (m, 2H), (4,7 (m, 4H), 4,3 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 3,2 (t, 2H).

Procediendo de manera análoga y partiendo de las tetrahidroprotoberberinas sustituidas en 13 apropiadas preparadas como se describe en los ejemplos 1 a 5 anteriores, se obtuvieron los compuestos siguientes:

yoduro de 13-[2-(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,02 (s,1H), 9,87 (s, 1H), 9,86 (s,1H), 8,33 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,22 (d,2H), 7,05 (s, 2H), 6,16 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,11 (s,3H), 4,02 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,88 (m, 4H);

yoduro de 13-[2-(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,86 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,85 (d,1H), 7,40 (s,1H), 7,07 (s, 1H), 6,76 (m, 4H), 6,54 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,04 (t, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,89 (m, 4H);

yoduro de 13-[2-(4-metilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio;

yoduro de 13-[2-(4-fluorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio;

yoduro de 13-[2-(4-bromofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio;

yoduro de 13-[2-(4-trifluorometilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio;

- yoduro de 13-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 5 yoduro de 13-[2-(4-nitrofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(4-dimetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 10 yoduro de 13-[2-(4-etoxicarbonilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(naft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio; RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,90 (s, 1H), 8,2 (m, 2H), 8,0 (m, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 3,2 (m, 2H);
- 15 yoduro de 13-[2-(4-cloronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(4-metoxinaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 20 yoduro de 13-[2-(4-nitronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(4-etoxicarbonilnaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 25 yoduro de 13-[2-(indol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio; RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,85 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 7,9-8,3 (m, 4H), 6,8-7,4 (m, 8H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,1 (d, 2H), 2,5-2,8 (m, 4H);
- 30 yoduro de 13-[2-(5-cloroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(5-nitroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 35 yoduro de 13-[2-(5-etoxicarbonilindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio; RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,88 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,50 (m, 4H);
- 40 yoduro de 13-[3-(4-clorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-fluorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 45 yoduro de 13-[3-(4-bromofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-metilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 50 yoduro de 13-[3-(4-metoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 55 yoduro de 13-[3-(4-trifluorometilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-nitrofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-dimetilaminofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 60 yoduro de 13-[3-(4-acetamidofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-etoxicarbonilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 65 yoduro de 13-[3-(4-fenoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;

- yoduro de 13-[3-(naft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-cloronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 5 yoduro de 13-[3-(4-metoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(4-nitronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 10 yoduro de 13-[3-(4-carbetoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-(3-indolilpropil)-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(5-cloroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 15 yoduro de 13-[3-(5-nitroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- yoduro de 13-[3-(5-metoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 20 yoduro de 13-[3-(5-carbetoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- cloruro de 13-[(1,4-benzodioxan-2-il)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 25 yoduro de 13-[2,2-bis(fenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2,2-bis(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 30 yoduro de 13-[2,2-bis(4-bromofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2,2-bis(4-fluorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2,2-bis(4-metilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 35 yoduro de 13-[2,2-bis(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3,3-bis(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*); RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,90 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,1 (s, 2H), 6,2 (s, 2H), 4,8 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,0 (d, 1H), 3,2 (t, 2H), 2,5 (m, propilo);
- 40 yoduro de 13-[3,3-bis(4-metilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3,3-bis(4-metoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 45 yoduro de 13-[3,3-bis(4-fluorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 50 yoduro de 13-[3,3-bis(4-clorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3,3-bis(4-bromofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 55 yoduro de 13-benciloximetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*); RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,5 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,0-7,6 (m, 5H), 5,8 (s, 2H), 7,4 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 4,8 m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,2 (s, 4H);
- yoduro de 13-[2-(fenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 60 yoduro de 13-[2-(benciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3-(fenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio;
- 65 yoduro de 13-[(1,4-benzodioxan-2-il)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*); RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,9 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 6,1 (s, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0-7,6 (m, 4H), 5,9-6,0 (m, 4H), 4,9 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 3,5 (d, 2H);

- yoduro de 13-[(4-clorobenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 5 yoduro de 13-[(4-metoxibenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[(4-dimetilaminobenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 10 yoduro de 13-[(4-hidroxibenciloxi)metil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2-(p-clorofenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2-(p-metoxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 15 yoduro de 13-[2-(p-hidroxifenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2-(p-clorobenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 20 yoduro de 13-[2-(p-metoxibenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[2-(p-hidroxibenciloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3-(p-clorofenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 25 yoduro de 13-[3-(p-metoxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[3-(p-hidroxifenoxi)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 30 yoduro de 13-[2-(difenilmetiloxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-difenilmetiloximetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-bencilaminocarbonilmetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
 35 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,0 (s, 1H), 9,1 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55-7,10 (m, 9H), 6,10 (s, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,45 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,50 (d, 2H);
- yoduro de 13-fenilaminocarbonilmetil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
 40 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,7 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,5 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,1 (s, 2H), 4,85 (d, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,20 (d, 2H);
- 45 yoduro de 13-[(4-piridil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,1 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 8,5 (d, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,1 (s, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,5 (s, 2H), 3,2 (s, 2H);
- yoduro de 13-[(1-indolil)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[(p-clorobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 50 yoduro de 13-[(p-metoxibencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[(p-dimetilaminobencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 55 yoduro de 13-[(p-hidroxibencil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[(p-clorofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 60 yoduro de 13-[(p-metoxifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- yoduro de 13-[(p-dimetilaminofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);
- 65 yoduro de 13-[(p-dimetilaminofenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizínio (*);

- yoduro de 13-[(p-hidroxifenil)aminocarbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 5 yoduro de 13-[(5-cloroindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ :10,0 (s, 1H), 7,9-8,3(m, 4H), 7,8 (d,1H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,9-7,1 (m, 1H), 6,1 (s, 1H), 6,2 (s, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (3H), 3,3 (m, 2H)
- 10 yoduro de 13-[(5-metoxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- yoduro de 13-[(5-hidroxiindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 15 yoduro de 13-[(5-dimetilaminoindol-1-il)carbonilmetil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- yoduro de 13-bencilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 20 yoduro de 13-fenilcarbonilaminometil-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- yoduro de 13-[(4-piridil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 25 yoduro de 13-[(p-clorobencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- yoduro de 13-[(p-metoxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 30 yoduro de 13-[(p-hidroxibencil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- 35 yoduro de 13-[(p-clorofenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*);
- yoduro de 13-[(p-metoxifenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*); y
- 40 yoduro de 13-[(p-hidroxifenil)carbonilaminometil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio (*).

Ejemplo 7 (comparativo)

- 45 Cloruro de 13-[2-(fenoxi)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio

[Cloruro de 13-(2-fenoxi)etilberberina]

- 50 A una disolución de 13-[2-(fenoxi)etil]-tetrahydroberberina (446 mg, 1 mmol) en cloroformo (25 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (320 mg, 2,4 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 3 h. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó a vacío. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice y eluyendo con DCM - MeOH al 1-3% para proporcionar 287 mg del compuesto del título (60% de rendimiento).

- 55 RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,9 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 6,8 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 5,6 (m, 2H), 4,9 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,1 (t, 2H)

Ejemplo 8

- 60 Yoduro de 13-[3-(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio

(Yoduro de 13-[3-(fenil)propil]berberina)

- 65 A 393 mg (1 mmol) de acetilberberina disuelta en 20 ml de acetonitrilo se añadieron 2,985 g (15 mmoles) de bromuro de 3-fenilpropilo y 450 mg (3 mmoles) de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 6 h, a continuación se concentró a vacío, y finalmente se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano-metanol al 4% como eluyente para proporcionar 47 mg del compuesto del título (89% de rendimiento).

RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ : 9,88 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 2,50 (m, 4H)

5 Preparación de formulaciones en ciclodextrinas

Ejemplo 9

10 Se disuelven 0,15 mmoles de un compuesto de fórmula (I) y 0,38 mmoles de betaciclodextrina en 100 ml de agua con agitación durante 6 horas. El producto resultante se separa mediante precipitación enfriando la disolución a 3°C o, alternativamente, liofilizando la disolución.

Ejemplo 10

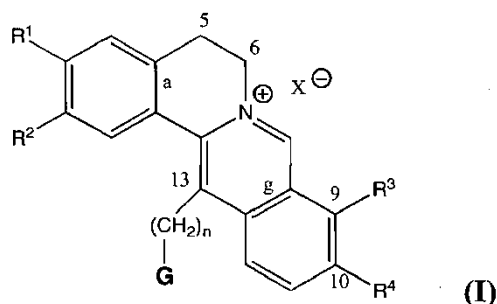
15 Se disuelven 2,64 mmoles de gamma-ciclodextrina en 100 ml de agua aplicando un calentamiento suave. A la disolución resultante se le añaden 1,06 mmoles de un compuesto de fórmula (I) con agitación durante 6 - 12 horas. El producto se separa mediante precipitación enfriando la disolución a 3°C o, alternativamente, liofilizando la disolución.

20 **Ejemplo 11**

Se preparan unas mezclas de un compuesto de fórmula (I) y de diferentes cantidades de betaciclodextrina o gamma-ciclodextrina mediante molienda, seguido de tamizado (<0,375 mm) y 10 minutos de mezclado en una turbo-mezcladora.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de sal de 5,6-dihidrodibenzo[a,g]quinolizinio sustituido en 13 (protoberberinas sustituidas en 13) de la fórmula general (I):



en los que

10 R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente un grupo hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6), o, tomados conjuntamente, un grupo metilendioxi;

R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan independientemente un grupo hidroxilo o alcoxi (C_1-C_6);

15 X representa un ion de ácido inorgánico, ion de ácido orgánico o haluro;

n es un número entero de 2 a 5, inclusive; y

G representa

20 $-Z-Ar$;

en el que

25 Z es un enlace; y

Ar representa un sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico aromático de 5-15 miembros, o un grupo indolilo, o un grupo piridilo, en los que cualquiera de dichos sistemas de anillo carbocíclicos, o grupos indolilo, o grupos piridilo, para cada aparición, contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (di)alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alcoxi(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)carboniloxi, alcoxi(C_1-C_6)carbonilo, alquilo(C_1-C_6); y en los que cualquiera de dichos restos $alq^*(C_1-C_6)$, para cada aparición, contiene de 1 a 4 átomos de halógeno seleccionados independientemente de entre F, Cl, Br e I.

35 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R^1 y R^2 son grupos metoxi, o, tomados conjuntamente, representan un grupo metilendioxi; R^3 es hidroxilo o metoxi; R^4 es metoxi.

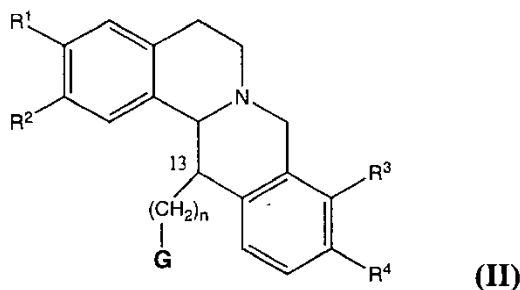
40 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Ar representa un radical de sistema de anillo carbocíclico mono- o bicíclico aromático seleccionado de entre fenilo, naftilo, indenilo, azuleno, que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, en los que los 1 a 4 sustituyentes se seleccionan opcionalmente de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo; trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, 3,3,3-trifluoroetilo, 3,3,3-tricloroetilo; hidroxilo, metoxi, etoxi, 3,3,3-tricloroetoxi, acetoxi, trifluoroacetoxi, tricloroacetoxi; amino, (di)metilamino, (di)etilamino, acetamido, trifluoroacetamido; ciano, nitro, fluoro, cloro, yodo y bromo.

45 4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que Ar representa un grupo indolilo o un grupo piridilo, que contiene opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes, en los que los 1 a 4 sustituyentes se seleccionan opcionalmente de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo; trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, 3,3,3-trifluoroetilo, 3,3,3-tricloroetilo; hidroxilo, metoxi, etoxi, 3,3,3-tricloroetoxi, acetoxi, trifluoroacetoxi, tricloroacetoxi; amino, (di)metilamino, (di)etilamino, acetamido, trifluoroacetamido; ciano, nitro, fluoro, cloro, yodo y bromo.

50 5. Compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto seleccionado de entre yoduro de 13-[2-(fenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenczo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-clorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenczo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-metoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenczo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-metilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenczo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-fluorofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-

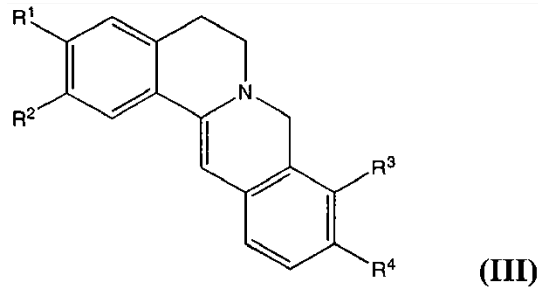
dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-bromofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-trifluorometilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-nitrofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 5 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-dimetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-acetilaminofenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-etoxicarbonilfenil)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-
 dihidrobenzo[g]-1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(naft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-
 1,3-benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-cloronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 10 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-metoxinaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-nitronaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(4-etoxicarbonilnaft-1-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(indol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 15 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(5-cloroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(5-nitroindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(5-metoxiindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[2-(5-etoxicarbonilindol-3-il)etil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(fenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 20 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-clorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-fluorofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-bromofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-metilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-metoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 25 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-trifluorometilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-nitrofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-dimetilaminofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-acetamidofenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 30 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-etoxicarbonilfenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-fenoxifenil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(naft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-cloronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-metoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 35 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-nitronaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(4-carbetoxinaft-1-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(indolil)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(5-cloroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(5-nitroindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 40 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(5-metoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio; yoduro de 13-[3-(5-carbetoxiindol-3-il)propil]-9,10-dimetoxi-5,6-dihidrobenzo[g]-1,3-
 benzodioxolo[5,6-a]quinolizinio.

6. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar una tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 de fórmula general (II)

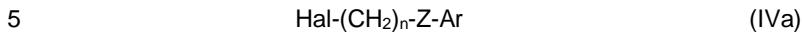


con agentes oxidantes tales como los representados por halógenos, por ejemplo Br₂ o I₂, o haloamidas y haloimidias, por ejemplo N-cloro-, N-bromo- o N-yodosuccinimida para proporcionar un compuesto de la fórmula general (I) en el que X representa el átomo de halógeno derivado del agente oxidante anterior utilizado,

estando dicho procedimiento caracterizado además por que hace reaccionar una dihidroprotoberberina de fórmula general (III)

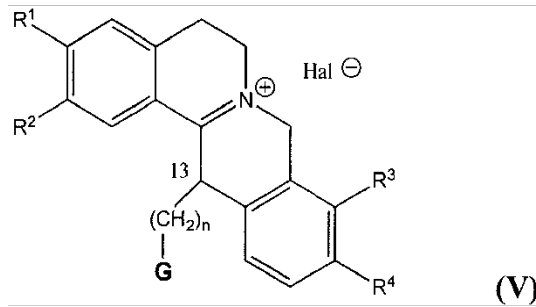


con un haluro de fórmula general (IVa)

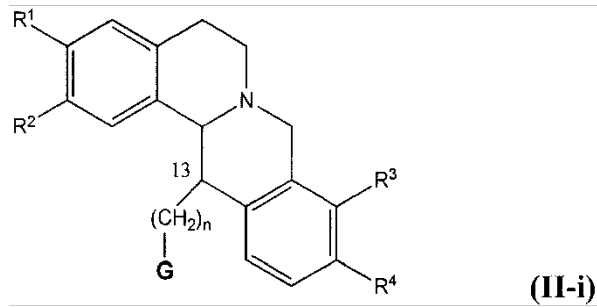


en el que:

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, n y Z son como se definen anteriormente, y Hal es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, para proporcionar un derivado de iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (V)



15 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y G son como se definen anteriormente, y reducir la iminioprotoberberina sustituida en 13 de fórmula (V) para obtener una tetrahidroprotoberberina sustituida en 13 de la fórmula general (II-i)



20 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , n y G son como se definen anteriormente.

7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que el portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable es alfa-, beta-, o gamma-ciclodextrina.

9. Compuesto según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero.

30 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su utilización en el tratamiento del cáncer en un mamífero.