

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 525**

51 Int. Cl.:

C07D 221/18 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

A61K 31/4741 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2006 PCT/US2006/043933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2007 WO07059008**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2006 E 06837414 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1960366**

54 Título: **Indenoisoquinolinas N-sustituidas y síntesis de las mismas**

30 Prioridad:

14.11.2005 US 736471 P

26.05.2006 US 808699 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2017

73 Titular/es:

PURDUE RESEARCH FOUNDATION (50.0%)

1281 Win Hentschel Boulevard

West Lafayette, IN 47906, US y

THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF

AMERICA, AS REPRESENTED BY THE

SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH

AND HUMAN SERVICES (50.0%)

72 Inventor/es:

CUSHMAN, MARK S.;

MORRELL, ANDREW E.;

NAGARAJAN, MUTHUKAMAN y

POMMIER, YVES G.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 601 525 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

Indenoisoquinolinas *N*-sustituidas y síntesis de las mismas

Campo de la Técnica

5 La invención descrita en la presente memoria se refiere a compuestos de indenoisoquinolinas *N*-sustituidas. La invención descrita en la presente memoria también se refiere a compuestos de indenoisoquinolinas para tratar el cáncer en mamíferos.

Antecedentes

10 El control y la cura del cáncer representa uno de los problemas sanitarios más exigentes. El tratamiento del cáncer se puede abordar mediante varios modos de terapia que incluyen la cirugía, radiación, quimioterapia o una combinación de cualquiera de estos tratamientos. La quimioterapia continúa siendo una terapia indispensable para las formas inoperables o metastásicas de la enfermedad. Así, el descubrimiento de compuestos que seleccionan como objetivo específicamente las células cancerosas, o los mecanismos celulares implicados en la proliferación de las células cancerosas, puede proporcionar un avance significativo en la erradicación o el control del cáncer.

15 La selección de los compuestos que tienen una actividad antineoplásica eficaz se complica por el conocimiento todavía limitado de la biología y la bioquímica de las células cancerosas. Por lo tanto, el desarrollo de agentes antineoplásicos eficaces nuevos sigue dependiendo en gran medida del cribado de compuestos nuevos en función de la actividad citotóxica. Los candidatos a fármacos antineoplásicos exhiben una citotoxicidad incrementada contra las células cancerosas respecto de las células normales. Los métodos de cribado en función de la actividad antineoplásica se han centrado en varios objetivos, (1) la capacidad de un compuesto de inhibir el crecimiento y/o la progresión tumoral en estudios con animales; (2) la inhibición del crecimiento/proliferación celular en líneas celulares de origen canceroso; y (3) la inhibición de los procesos intracelulares necesarios para el crecimiento o la propagación de las células cancerosas.

20 La línea celular de leucemia L1210 de ratón fue inicialmente el sistema modelo preferido usado para cribar compuestos por su actividad antineoplásica. Sin embargo, se descubrió que el sistema de leucemia murina P388 era más sensible y predictivo que el sistema de leucemia L1210; se ha usado como un cribado primario durante la pasada década. El cribado sistemático de compuestos que exhiben toxicidad hacia estas dos líneas celulares ha dado como resultado el aislamiento de un gran número de productos naturales activos. Sin embargo, las actividades antineoplásicas de estos compuestos fueron de manera predominante para leucemia, linfomas y unos cuantos tumores poco frecuentes. La baja eficacia clínica, o la carencia de eficacia clínica de los productos quimioterápicos conocidos contra los tumores sólidos de crecimiento más lento, es una gran preocupación.

25 Considerando la diversidad del cáncer en cuanto al tipo de células, la morfología, la velocidad de crecimiento y otras características celulares, el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (NCI) ha desarrollado una aproximación orientada a la enfermedad para el cribado de la actividad antineoplásica (M.R. Boyd, en "Principle of Practice of Oncology" J.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg (Eds.) Vol. 3, actualización PPO, nº 10, 1989). Este sistema de precribado *in vitro* se basa en la medida de la citotoxicidad antineoplásica contra paneles de líneas celulares de cáncer humano que consisten en aproximadamente 60 líneas celulares de cánceres humanos principales (que incluyen leucemia, y células tumorales de crecimiento más lento, tales como de pulmón, colon, mama, piel, riñón, etc.), y se denomina más adelante en la presente memoria cribado "COMPARE". Una ventaja importante de los paneles de cribado *in vitro* nuevos es la oportunidad de facilitar la identificación de compuestos que son selectivamente más citotóxicos para las células de ciertos tipos de cánceres, por lo que se incrementa la capacidad de seleccionar los compuestos para su estudio adicional con respecto a enfermedades específicas.

30 Se sabe que los agentes antineoplásicos actúan por medio de una diversidad de mecanismos para destruir o inhibir la proliferación de las células cancerosas. Por ejemplo, algunos agentes son antimetabolitos que actúan como falsos sustratos en los procesos bioquímicos de las células cancerosas. Un compuesto que tiene este mecanismo de acción es metotrexato, un análogo del ácido fólico, que funciona en parte mediante la unión a la dihidrofolato reductasa, y de ese modo impide la formación de guanina y adenina a partir de la molécula precursora de ácido fólico. Así, el metotrexato inhibe la capacidad de las células cancerosas de construir ADN inhibiendo el metabolismo adecuado del ácido fólico.

35 Otros agentes antineoplásicos actúan alquilando las cadenas de ADN, y de ese modo producen defectos en la estructura normal de doble hélice de la molécula de ADN. Esta alquilación puede provocar la formación de rupturas y enlaces inadecuados entre (o dentro de) las cadenas de ADN. Tal alteración de la estructura del ADN, si no se repara mediante los mecanismos de reparación intracelulares, afecta a la capacidad de la célula de replicar su ADN. Los ejemplos de agentes antineoplásicos alquilantes son ciclofosfamida y clorambucilo. El documento WO 00/21537 (D1) describe diversas indenoisoquinolinas y examina su citotoxicidad en las células cancerosas humanas y la actividad contra la topoisomerasa I. El documento US 5.597.831 (D4) describe 6-[X-(2-hidroxietyl) aminoalquil]-5,11-dioxo-5,6-dihidro-11-H-indeno[1,2-c]isoquinolinas y su uso como agentes antineoplásicos.

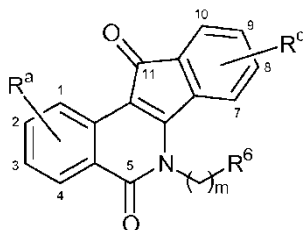
en el que cada uno de alquilo y heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y combinaciones de los mismos.

5 En otro aspecto, R^d representa uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente; o R^d representa al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquilendioxi; o R^d representa uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, y ciano.

En otras realizaciones, R^a y/o R^d pueden incluir uno o más grupos alcoxi, o pueden incluir un grupo alquilendioxi.

En otra realización, m es 3.

En otra realización, el compuesto se puede seleccionar de un compuesto de fórmula

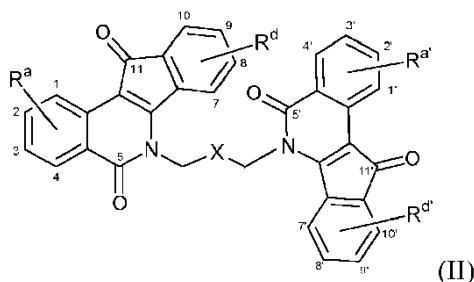


10

en la que R^a, R^d, m, y R⁶ son como se definen en la tabla siguiente:

Compuesto	R ^a	R ^d	m	R ⁶
5e	2,3-(MeO) ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5f	3-NO ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5l	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	imidazol-1-ilo
5o	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	tiazol-2-ilamino
5q	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	morfolin-4-ilo
5bi	3-NO ₂	H	3	morfolin-4-ilo
5bj	3-NO ₂	9-MeO	3	morfolin-4-ilo
5br	3-NO ₂	9-MeO	3	imidazol-1-ilo

En otra realización ilustrativa, se describen compuestos nuevos de fórmula II



(II)

15 y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

X es un espaciador divalente que comprende uno o más radicales divalentes seleccionados de -(CR¹R²)-, -(NR¹)- y -O-, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo, y acilo, con tal de que el espaciador divalente no incluya el radical divalente -O-O-;

20 R^a y R^{a'} representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^a y R^{a'} representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,

halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida y nitrilo, y ácido sulfónico; y

R^d y R^d representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^d y R^d representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico;

en el que cada uno de alquilo y heterociclo puede estar sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, X es un grupo que tiene la estructura general $-(CH_2)_n-[(CH_2)_x-NR^1-(CH_2)_y]_z-(NR^2)_p-(CH_2)_q-$, en la que n es 0 o 1, x e y son números enteros que oscilan independientemente de 1 a 4, z es un número entero que oscila de 1 a 4, p es 0 o 1, q es 0 o un número entero que oscila de 1 a alrededor de 2, y en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, metilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y fluorenilmetoxicarbonilo, o R^1 y R^2 y cualquier R^2 adyacente junto con los nitrógenos unidos forman un heterociclo.

En una realización adicional, cada radical divalente -O- y cada radical divalente $-(NR^1)-$ están separados por al menos un radical divalente $-(CR^1R^2)-$.

En una realización, R^a , R^a , R^d , y R^d pueden ser cada uno hidrógeno.

En una realización adicional, R^a y R^a son cada uno hidrógeno; R^d incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; y R^d incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi.

En una realización adicional, R^a incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; R^a incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; y R^d y R^d son cada uno hidrógeno.

En otra realización, R^a , R^a , R^d , y R^d se seleccionan independientemente, y cada uno incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi.

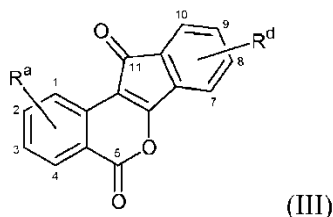
En una realización adicional, X se puede seleccionar de $CH_2NH(CH_2)_3NHCH_2$; $CH_2CH_2NH(CH_2)_3NHCH_2CH_2$; $CH_2CH_2NH(CH_2)_4NHCH_2CH_2$; y $CH_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NHCH_2$.

En otra realización ilustrativa, los compuestos de indenoisoquinolinas de fórmulas I y II descritos en la presente memoria son útiles para tratar el cáncer o tumores. Así, la invención proporciona una composición farmacéutica para tratar el cáncer, y la composición comprende los compuestos como se describieron anteriormente, y uno o más vehículos, diluyentes, y excipientes farmacéuticamente aceptables para ello, en la que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para tratar un cáncer en un paciente que necesita alivio.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria exhiben la actividad de estabilizar los complejos de escisión de ADN-topoisomerasa 1 por medio de la intercalación en el sitio de escisión del ADN, lo que da como resultado la inhibición de la reacción de religadura. Véase, por ejemplo, Kohlhagen, G.; Paull, K.; Cushman, M.; Nagafuji, P.; Pommier, Y. Protein-Linked DNA Strand Breaks Induced by NSC 314622, a Novel Noncamptothecin Topoisomerase I Poison Mol. Pharmacol. 1998, 54, 50-58; Pommier, Y.; Pourquier, P.; Fan, Y.; Strumberg, D. Mechanism of Action of Eukaryotic DNA Topoisomerases and Drugs Targeted to the Enzyme Biochem. Biophys. Acta. 1998, 1400, 83-105; Staker, B.L.; Hjerrild, K.; Feese, M.D.; Behnke, C.A.; Burgin Jr., A.B.; Stewart, L. The Mechanism of Topoisomerase I Poisoning by a Camptothecin Analog Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002, 99, 15387-15392. Como inhibidores de la reacción de religadura del ADN que se da tras la escisión del ADN mediante la topoisomerasa 1, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden clasificar como "venenos de top1", y pueden exhibir una actividad biológica y farmacológica similar a la observada con las camptotecinas. En otro aspecto, los compuestos de indenoisoquinolinas de fórmulas I y II descritos en la presente memoria pueden ser eficaces contra diversos tipos de cánceres humanos. En otro aspecto, los compuestos de indenoisoquinolinas de fórmulas I y II descritos en la presente memoria pueden ser más estables químicamente que la camptotecina. En otro aspecto, los compuestos de indenoisoquinolinas de fórmulas I y II descritos en la presente memoria pueden tener selectividades únicas por el sitio de unión al ADN respecto de camptotecina.

En otra realización, se describen compuestos para tratar cánceres humanos. En un aspecto, los cánceres son atribuibles al crecimiento, la reproducción, y/o la proliferación anormalmente rápida de las células. En otro aspecto, los cánceres tratables mediante los compuestos de fórmulas I y II son sensibles a la inhibición de enzimas, tal como la inhibición de la topoisomerasa 1.

En la presente memoria se describen procesos para preparar compuestos de indenoisoquinolinas de fórmula I y II. En una realización, los procesos incluyen preparar una benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona intermedia de fórmula III

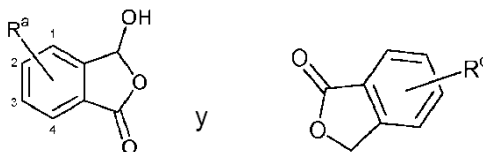


- 5 en la que el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de 2-carboxibenzaldehído y un compuesto de ftalida de las fórmulas respectivas



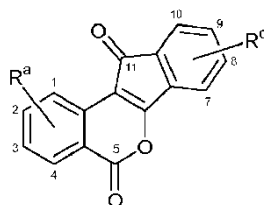
- 10 seguido por el tratamiento ácido en benceno a reflujo o el tratamiento con un reactivo de acoplamiento adecuado tal como diciclohexilcarbodiimida con dimetilaminopiridina, en el que R^a y R^d son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmulas I y II.

También se describen procesos para preparar los compuestos de fórmulas I y II que comprenden las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de hidroxí ftalida R^a -sustituida y un compuesto de ftalida R^d -sustituida de las fórmulas respectivas



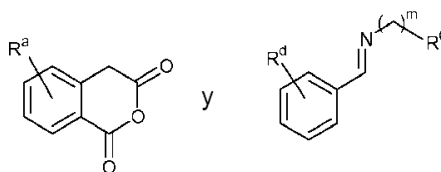
- 15 en presencia de una base, después (ii) tratar la mezcla con un ácido para preparar la benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona intermedia descrita anteriormente, en la que R^a y R^d son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmulas I y II.

También se describen procesos para preparar los compuestos de fórmulas I y II, que comprenden las etapas de hacer reaccionar una benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona de fórmula



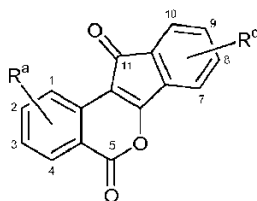
- 20 con una amina primaria de fórmula $R^6-(CH_2)_m-NH_2$, en la que R^a , R^d , m , y R^6 son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmulas I y II. En una realización, la amina primaria es de manera ilustrativa 4-(2-aminoetil)morfolina, 1-(3-aminopropil)imidazol, *N*-(3-aminopropil)-*N,N*-dimetilamina, 4-(hidroxibutilamina, 3-(bromo)propilamina, una diamina mono-Boc-prottegida, y similares. Se aprecia que aunque el cloroformo a temperatura ambiente será suficiente como disolvente para la mayoría de aminas primarias, cuando se usa una amina primaria tal como una diamina mono-Boc-prottegida, por ejemplo, para formar la lactama a partir de una benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona, se puede usar cloroformo a reflujo como disolvente. Se aprecia además que un compuesto de indenoisoquinolina para el que el número entero m no es 0, y en el que R^6 es halo, azido, o ciano, por ejemplo, se puede elaborar adicionalmente por medio del desplazamiento de la funcionalidad halo, azido, o ciano, respectivamente, con una diversidad de nucleófilos.

También se describen procesos para preparar los compuestos de fórmulas I y II, que comprenden las etapas de hacer reaccionar un anhídrido homoftálico sustituido opcionalmente y una base de Schiff sustituida opcionalmente de las fórmulas respectivas



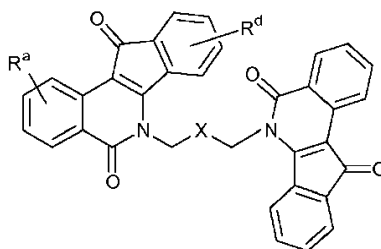
seguido por someter al ácido carboxílico resultante a un cierre del anillo de Friedel-Crafts oxidativo con cloruro de tionilo y cloruro de aluminio, en el que R^a, R^d, m, y R⁶ son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmulas I y II.

- 5 En otra realización ilustrativa, se describen procesos en la presente memoria para preparar compuestos de fórmulas I y II que comprenden las etapas de hacer reaccionar una benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-diona de fórmula



- 10 con una poliamina de fórmula NH₂-(CH₂)_n-[(CH₂)_x-NR¹-(CH₂)_y]_z-(NR²)_p-(CH₂)_q-NH₂, en la que R¹, R², n, x, y, z, p, q, R^a, y R^d son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmula II. En una realización, la poliamina es de manera ilustrativa *N,N*-bis(2-aminoetil)amina, *N,N*-bis(3-aminopropil)amina, *N*-(2-aminoetil)-*N*-(3-aminopropil)-amina, *N,N'*-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina, *N,N'*-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina y similares.

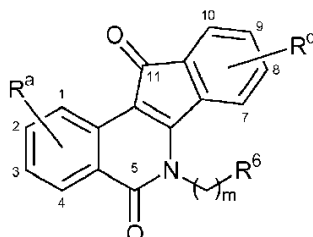
- 15 Se debe entender que cada uno de los aspectos de las diversas realizaciones ilustrativas descritas en la presente memoria se pueden modificar y/o combinar como realizaciones ilustrativas adicionales. Por ejemplo, las realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula II pueden incluir aquellos aspectos en los que hay presente una bisindenoisoquinolina simétrica sin sustituir, como se refleja en el uso de una benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-diona en la que R^a y R^d son cada uno hidrógeno. Además, las realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula II pueden incluir aquellos aspectos en los que hay presente una bisindenoisoquinolina simétrica sustituida, como se refleja en el uso de una benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-diona en la que, por ejemplo, R^a es 2,3-dimetoxi y R^d es hidrógeno, o en la que, por ejemplo, R^a es 3-nitro y R^d es hidrógeno. Además, las realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula II pueden incluir aquellos aspectos en los que hay presente una bisindenoisoquinolina asimétrica sustituida, como se refleja en el uso de una mezcla de dos benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-dionas sustituidas de manera diferencial para preparar un dímero tal como



- 25 en el que Ra, Rd, y X son como se definen en la presente memoria para los compuestos de fórmula II, y en el que Ra ≠ H y/o Rd ≠ H.

Descripción detallada

En una realización ilustrativa, se describen compuestos nuevos de fórmula I



(I)

Se debe entender que cada uno de alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alqueno, y heterociclilo pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos seleccionados independientemente tales como alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y derivados de los mismos, que incluyen ésteres, amidas, y nitrilos, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y similares, y combinaciones de los mismos.

5 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "arilo sustituido opcionalmente" se refiere a un anillo mono o policíclico aromático de átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, y similares, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, tales como halo, hidroxilo, amino, alquilo o dialquilamino, alcoxi, alquilsulfonilo, ciano, nitro, y similares.

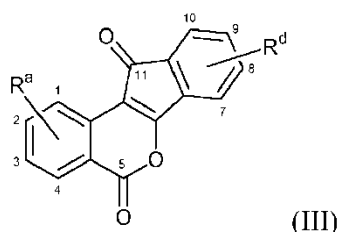
10 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "heteroarilo sustituido opcionalmente" se refiere a un anillo mono o policíclico aromático de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre, tal como piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzoxazolilo, y similares, que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, tales como halo, hidroxilo, amino, alquilo o dialquilamino, alcoxi, alquilsulfonilo, ciano, nitro, y similares.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término "acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heterociclilo, arilo sustituido opcionalmente, arilalquilo sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, y heteroarilalquilo sustituido opcionalmente unido como un sustituyente a través de un grupo carbonilo (C=O), tal como formilo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, fenacetilo, y similares.

20 Tal como se usa en la presente memoria, los términos "dialquilamino", "dialquilamonio", y "trialquilamonio" se refieren a grupos amino sustituidos con alquilo, en los que cada grupo alquilo se selecciona independientemente, y de manera ilustrativa incluyen dimetilamino, metiletilamino, diisopropiletilamonio, bencildimetilamonio, bencildiisopropilamonio, y similares.

25 Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones "hidroxilo protegido" y "amino protegido" se refieren a grupos hidroxilo y amino, respectivamente, que están protegidos con un grupo protector. Se debe entender que tales grupos protectores se seleccionan de manera convencional y rutinaria para permitir que se lleve a cabo una transformación sintética o química realizada. De manera ilustrativa, pero no exclusiva, se pueden hallar ejemplos de tales grupos protectores en Greene y Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis," 2ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991. Son ilustrativos adicionalmente de tales grupos protectores los especialmente adecuados para proteger fenoles y catecoles, y los análogos y derivados de los mismos.

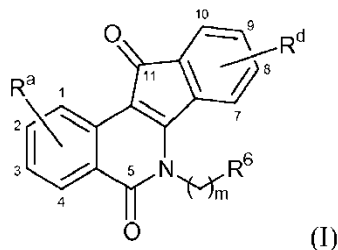
30 También se describen en la presente memoria compuestos de indenobenzopiranos de fórmula III, en la que R^a y R^d son como se definen en los compuestos de fórmulas I y II. Estos compuestos se pueden usar para preparar compuestos de fórmulas I y II según los procesos descritos en la presente memoria. En una realización, se describen los compuestos 4a-4s, como se muestra en la tabla siguiente. Los compuestos 4a-4s se prepararon mediante los procesos descritos en la presente memoria, que comprenden las etapas de preparar y ciclar el aducto de un 2-carboxibenzaldehído sustituido opcionalmente y una ftalida sustituida opcionalmente como se describe en la presente memoria.



Compuesto	R ^a	R ^d
4a	2,3-(MeO) ₂	H
4b	2,3-(OCH ₂ O)	H
4c	3-NO ₂	H
4d	H	H
4e	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)
4f	2,3-(MeO) ₂	8,9-(MeO) ₂
4g	2,3-(MeO) ₂	7,8,9-(MeO) ₃
4h	2,3-(OCH ₂ O)	8,9-(MeO) ₂

4i	2,3-(OCH ₂ O)	8,9-(OCH ₂ O)
4j	2,3-(OCH ₂ O)	7,8,9-(MeO) ₃
4k	1,2,3-(MeO) ₃	8,9-(MeO) ₂
4l	1,2,3-(MeO) ₃	8,9-(OCH ₂ O)
4m	1,2,3-(MeO) ₃	7,8,9-(MeO) ₃
4n	1,4-(MeO) ₂	8,9-(MeO) ₂
4o	1,4-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)
4p	1,4-(MeO) ₂	7,8,9-(MeO) ₃
4q	2,3,4-(MeO) ₃	8,9-(MeO) ₂
4r	2,3,4-(MeO) ₃	8,9-(OCH ₂ O)
4s	2,3,4-(MeO) ₃	7,8,9-(MeO) ₃

5 En otra realización ilustrativa, se describen los compuestos de indenoisoquinolina nuevos 5a-5z, 5aa-5az, y 5ba-5bs. Estos compuestos se prepararon mediante los procesos descritos en la presente memoria, que comprenden las etapas de preparar la benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona correspondiente y convertir la lactona en la lactama correspondiente con una amina primaria adecuada, o mediante la condensación de un anhídrido homoftálico sustituido opcionalmente y una base de Schiff sustituida opcionalmente, como se describe en la presente memoria.



Compuesto	R ^a	R ^d	m	R ⁶
5a	2,3-(MeO) ₂	H	3	(Me) ₂ N
5b	2,3-(OCH ₂ O)	H	3	(Me) ₂ N
5c	3-NO ₂	H	3	(Me) ₂ N
5d	H	H	3	(Me) ₂ N
5e	2,3-(MeO) ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5f	3-NO ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5g	H	H	3	imidazol-1-ilo
5h	2,3-(MeO) ₂	H	2	morfolin-4-ilo
5i	3-NO ₂	H	2	morfolin-4-ilo
5j	H	H	2	morfolin-4-ilo
5k	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	CF ₃ CO ₂
5l	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	imidazol-1-ilo · 2HCl
5m	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	pirazol-1-ilo
5n	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	triazol-1-ilo · HCl
5o	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	tiazol-2-ilamino 2HCl
5p	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	piperazin-1-ilo · 2HCl
5q	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	morfolin-4-ilo

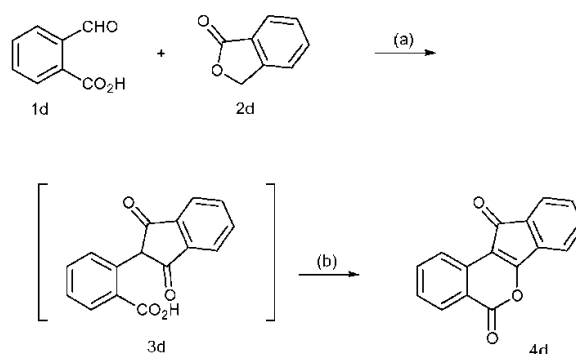
ES 2 601 525 T3

5r	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	tiomorfolin-4-ilo
5s	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	3-hidropiperidin-1-ilo ·HCl
5t	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	1-metilpiperazin-1-ilo ·2HCl
5u	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	4-aminopiperidin-1-ilo ·2HCl
5v	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	homopiperazin-1-ilo ·2HCl
5w	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	4-(hidroxietyl)piperazin-1-ilo
5x	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	morfoliniletilamino
5y	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	bromo
5z	H	H	0	-NH ₂
5aa	H	H	2	-NHBoc
5ab	H	H	3	-NHBoc
5ac	H	H	4	-NHBoc
5ad	H	H	5	-NH ₂
5ae	H	H	6	-NH ₂
5af	H	H	7	-NHBoc
5ag	H	H	8	-NHBoc
5ah	H	H	9	-NHBoc
5ai	H	H	10	-NHBoc
5aj	H	H	11	-NHBoc
5ak	H	H	12	-NHBoc
5al	H	H	2	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5am	H	H	3	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5an	H	H	4	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5ao	H	H	5	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5ap	H	H	6	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5aq	H	H	7	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5ar	H	H	8	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5as	H	H	9	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5at	H	H	10	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5au	H	H	11	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5av	H	H	12	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5aw	H	H	1	2-piridilo
5ax	H	H	1	3-piridilo
5ay	H	H	2	2-piridilo
5az	H	H	2	3-piridilo
5ba	3-NO ₂	9-MeO	3	cloro
5bb	3-NO ₂	H	3	bromo
5bc	H	9-MeO	3	cloro
5bd	3-NO ₂	9-MeO	3	yodo
5be	H	9-MeO	3	yodo

5bf	H	9-MeO	3	azido
5bg	H	9-MeO	3	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻
5bh	H	H	3	azido
5bi	3-NO ₂	H	3	morfolin-1-ilo
5bj	3-NO ₂	9-MeO	3	morfolin-1-ilo
5bk	H	9-MeO	3	morfolin-1-ilo
5bl	3-NO ₂	H	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH · HCl
5bm	3-NO ₂	9-MeO	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH · HCl
5bn	H	9-MeO	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH · HCl
5bo	H	H	3	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH · HCl
5bp	3-NO ₂	9-MeO	3	(Me) ₂ N
5bq	H	9-MeO	3	(Me) ₂ N
5br	3-NO ₂	9-MeO	3	imidazol-1-ilo
5bs	H	9-MeO	3	imidazol-1-ilo

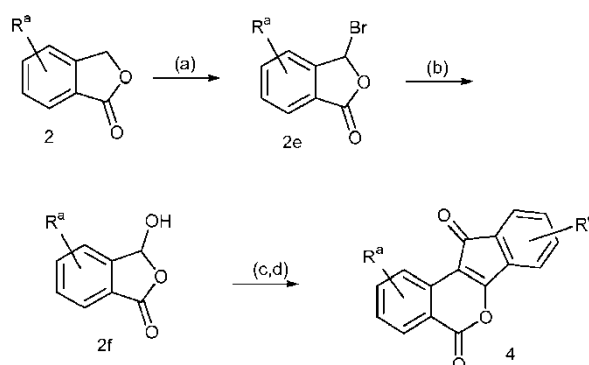
- Se aprecia que los compuestos 5a-5z, 5aa-5az, y 5ba-5bs pueden ser más estables químicamente que la camptotecina, debido, al menos en parte, a la ausencia de un anillo de lactona, tal como se halla en la camptotecina. Véase, (a) Jaxel, C.; Kohn, K. W.; Wani, M. C.; Pommier, Y. Structure-Activity Study of the Actions of Camptothecin Derivatives on Mammalian Topoisomerase 1: Evidence for a Specific Receptor Site and a Relation to Antitumor Activity Cancer. Rev. 1989, 49, 1465-1469. (b) Minanri, H.; Beijnen, J.H.; Verweij, J.; Ratain, M. J. Limited Sampling Model for the Area under the Concentration Time Curve of Total Topotecan Clin. Cancer Res. 1996, 2, 43.46. (c) Danks, M.K.; Pawlik, C.A.; Whipple, D.O.; Wolverson, J.S. Intermittant Exposure of Medulloblastoma Cells to Topotecan Produces Growth Inhibition equivalent to Continuous Exposure Curr. Topics Med. Chem. 1997, 3, 1731-1738. (d) Haas, N.B.; LaCreta, F.P.; Walczak, J.; Hudes, G.R.; Brennan, J.M.; Ozols, R.F.; O'Dwyer, P.J. Phase I/Pharmaco-kinetic Study of Topotecan by 24-Hour Continuous Infusion Weekly Cancer Res. 1994, 54, 1220-1226. Se aprecia además que los compuestos 5a-5z, 5aa-5az, y 5ba-5bs pueden ser eficaces contra diversos tipos de cánceres humanos. También se aprecia que los compuestos 5a-5z, 5aa-5az, y 5ba-5bs pueden tener selectividades únicas por el sitio de unión al ADN respecto de camptotecina.
- Se describen procesos para preparar la benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-diona sin sustituir 4d. En un aspecto, el indenobenzopirano 4d se puede preparar como se muestra en el Esquema 1, en el que la condensación de 2-carboxibenzaldehído 1d y ftalida 2d en metanol/acetato de etilo con metóxido sódico (etapa (a)) genera un intermedio 3d, que se puede aislar y posteriormente ciclar en benceno acidificado, a reflujo (etapa (b)) para proporcionar el indenobenzopirano 4d. Véase, Shapiro, S.L.; Geiger, K.; Youlus, J.; Freedman, L. Indandiones A Modified Dieckman Reaction J. Org. Chem. 1961, 26, 3580-3582. En otro aspecto, se preparó el indenobenzopirano 4d mediante un método nuevo en un recipiente y dos etapas, sin aislamiento del intermedio 3d, que dio como resultado un rendimiento mejorado (86%) en comparación con el rendimiento de síntesis informado previamente (31%). Véase, Palior, M.; Worthner, H.; Meller, A. Some reactions of 2-aryl-1,3 indandiones Monatsh Chem. 1961, 92, 1037-1047.

Esquema 1



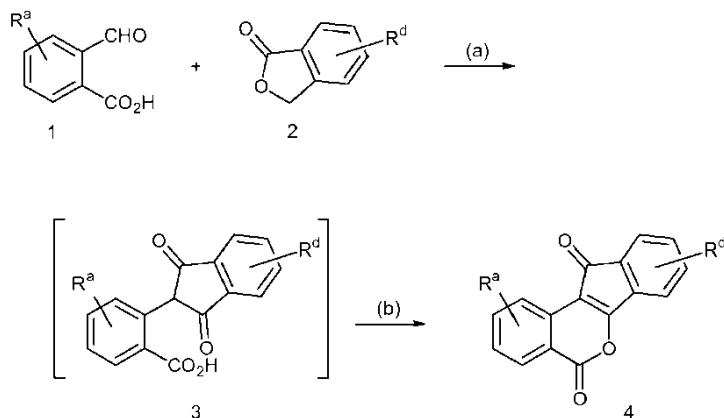
En otra realización ilustrativa, se preparan las benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-dionas sustituidas 4 como se muestra en el Esquema 2. El tratamiento de la ftalida 2 sustituida opcionalmente con *N*-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono/benceno a reflujo (etapa (a)) proporciona la ftalida bromada 2e. El tratamiento de la ftalida bromada 2e con condiciones ácidas acuosas a reflujo (etapa (b)) proporciona la ftalida hidroxilada 2f. La condensación de la ftalida hidroxilada 2f con la ftalida 2 sustituida opcionalmente en una disolución que comprende metanol a temperatura ambiente, y una base orgánica, tal como metóxido sódico (etapa (c)), seguido de reflujo en condiciones ácidas (etapa (d)) proporciona los indenobenzopiranos 4 sustituidos opcionalmente, en los que R^a y R^d son como se definen en la presente memoria.

Esquema 2



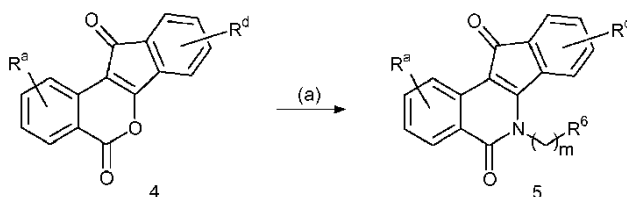
10 En otra realización ilustrativa, se describe un proceso nuevo, en un recipiente y dos etapas para preparar benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-dionas sustituidas 4. Como se muestra en el Esquema 3, la condensación de 2-carboxibenzaldehídos 1 sustituidos opcionalmente y ftalidas 2 sustituidas opcionalmente en metanol/acetato de etilo con metóxido sódico (etapa (a)) genera intermedios 3, que se ciclan sin aislamiento en benceno acidificado, a reflujo o por medio de diciclohexilcarbodiimida y dimetilaminopiridina (etapa (b)) para proporcionar indenobenzopiranos 4 sustituidos opcionalmente, en los que R^a y R^d son como se definen en la presente memoria.

Esquema 3



20 En otra realización ilustrativa, se preparan los compuestos de indenoisoquinolina de fórmula I como se resume en el Esquema 4. El tratamiento de los indenobenzopiranos 4 en cloroformo con una amina primaria de fórmula R⁶-(CH₂)_m-NH₂ (etapa (a)), en la que R⁶ y m son como se definieron en la presente memoria, da como resultado la formación de las indenoisoquinolinas 5 correspondientes, en las que R^a, R^d, m, y R⁶ son como se definen en la presente memoria.

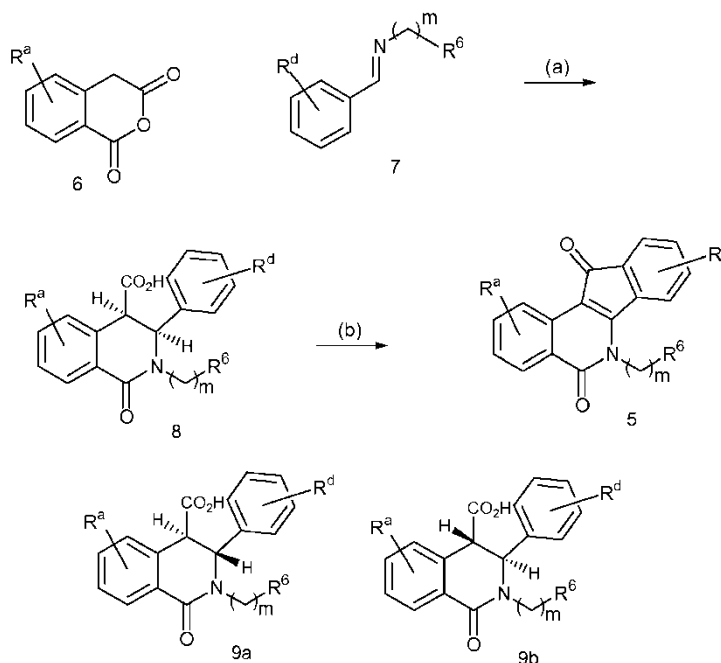
Esquema 4



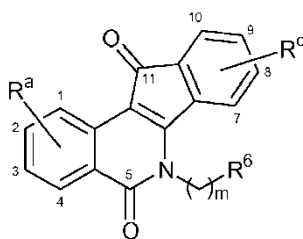
Se aprecia que aunque el cloroformo a temperatura ambiente será suficiente como disolvente para la mayoría de aminas primarias, cuando se usa una amina primaria tal como una diamina mono-Boc-protégida, por ejemplo, para formar la lactama a partir de una benz[d]indeno[1,2-b]piran-5,11-diona 4, se puede usar cloroformo a reflujo como disolvente. Se aprecia además que un compuesto de indenoisoquinolina 5 para el que el número entero m no es 0, y en el que R^6 es halo, azido, o ciano, por ejemplo, se puede elaborar adicionalmente por medio del desplazamiento de la funcionalidad halo, azido, o ciano, respectivamente, con una diversidad de nucleófilos. De manera ilustrativa, el tratamiento del indenoisoquinolina 4 en cloroformo con 3-(bromo)propilamina (etapa (a)), es decir, una amina primaria en la que R^6 y m de la fórmula $R^6-(CH_2)_m-NH_2$ son bromo y 3, respectivamente, da como resultado la formación de la N-(3-bromo-1-propil)indenoisoquinolina 5 correspondiente, cuyo compuesto se puede tratar con azida sódica o cianuro sódico en DMSO o con aminas primarias y secundarias, tales como etanolamina, imidazol, *N,N*-dimetilamina, morfolina, piperazina, y similares, en dioxano a reflujo, con el desplazamiento concomitante del ión bromuro. Se puede convertir una N-(3-ciano-1-propil)indenoisoquinolina 5 en una diversidad de derivados de ácido carboxílico, que incluyen, por ejemplo, ésteres, amidas, cloruros de ácido, y similares.

En otra realización ilustrativa, se preparan los compuestos de indenoisoquinolina de fórmula I como se resume en el Esquema 5. La condensación de los anhídridos homoftálicos 6 sustituidos opcionalmente con las bases de Schiff 7 sustituidas opcionalmente, en los que R^a , R^d , m , y R^6 son como se definen en la presente memoria, genera los ácidos carboxílicos 8 (etapa (a)), para los que la relación estereoquímica *cis* indicada se basa en la constante de acoplamiento observada de ~ 6 Hz para los dos protones de metino. (Se esperaría que los ácidos carboxílicos 9, con una relación estereoquímica *trans*, exhibieran una constante de acoplamiento del orden de ~ 10 -12 Hz para los dos protones de metino.) El someter a los ácidos carboxílicos 8 a un cierre del anillo de Friedel-Crafts oxidativo con cloruro de tionilo y cloruro de aluminio (etapa (b)) proporciona las indenoisoquinolinas 5, en las que R^a , R^d , m , y R^6 son como se definen en la presente memoria.

Esquema 5



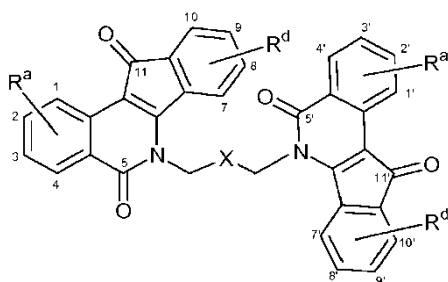
En otra realización ilustrativa, se describen compuestos de indenoisoquinolina 10a-10o, en los que los diversos aspectos y realizaciones de m y R^6 son como se describen en la presente memoria, y R^a y R^d son como se indica en la tabla siguiente:



(I)

Compuesto	R ^a	R ^d
10a	2,3-(MeO) ₂	8,9-(MeO) ₂
10b	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)
10c	2,3-(MeO) ₂	7,8,9-(MeO) ₃
10d	2,3-(OCH ₂ O)	8,9-(MeO) ₂
10e	2,3-(OCH ₂ O)	8,9-(OCH ₂ O)
10f	2,3-(OCH ₂ O)	7,8,9-(MeO) ₃
10g	1,2,3-(MeO) ₃	8,9-(MeO) ₂
10h	1,2,3-(MeO) ₃	8,9-(OCH ₂ O)
10i	1,2,3-(MeO) ₃	7,8,9-(MeO) ₃
10j	1,4-(MeO) ₂	8,9-(MeO) ₂
10k	1,4-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)
10l	1,4-(MeO) ₂	7,8,9-(MeO) ₃
10m	2,3,4-(MeO) ₃	8,9-(MeO) ₂
10n	2,3,4-(MeO) ₃	8,9-(OCH ₂ O)
10o	2,3,4-(MeO) ₃	7,8,9-(MeO) ₃

En otra realización ilustrativa, se describen compuestos nuevos de fórmula II



(II)

5 y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

10 R^a y R^{a'} representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^a y R^{a'} representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida y nitrilo, y ácido sulfónico; y

5 R^d y R^d representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^d y R^d representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; y

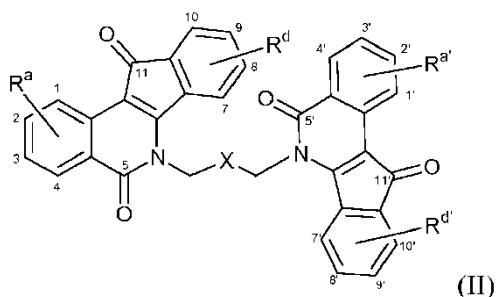
10 X es un espaciador divalente que comprende uno o más radicales divalentes seleccionados de $-(CR^1R^2)$, $-(NR^1)$ - y $-O-$, en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo, y acilo, con tal de que el espaciador divalente no incluya $-O-O-$. En un aspecto, si están presentes, cada radical divalente $-(NR^1)$ - y $-O-$ está separado por al menos un radical divalente $-(CR^1R^2)$. En otro aspecto, cada R^1 y R^2 es hidrógeno.

15 En otra realización ilustrativa, X es un grupo que tiene la estructura general $-(CH_2)_n-[(CH_2)_x-NR^1-(CH_2)_y]_z-(NR^2)_p-(CH_2)_q-$, en la que n es 0 o 1, x e y son números enteros que oscilan independientemente de 1 a alrededor de 4, z es un número entero que oscila de 1 a alrededor de 4, p es 0 o 1, q es 0 o un número entero que oscila de 1 a alrededor de 2, y en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, metilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y fluorenilmetoxicarbonilo, o R^1 y R^2 y cualquier R^2 adyacente junto con los nitrógenos unidos forman un heterociclo.

20 En una realización ilustrativa de los compuestos de fórmula II, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente. En un aspecto, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquiltendioxo. En otra realización, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, hidroxilamino, alcoxilamino, y ciano. En otra realización de los compuestos de fórmula II, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente. En un aspecto, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquiltendioxo. En otra realización, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, y ciano.

30 En otra realización ilustrativa de los compuestos de fórmula II, n, p, y q son 0, y z es 2, 3, o 4. En otro aspecto, n y p son 1, z es 1, y q es 2. En un aspecto, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente. En otro aspecto, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquiltendioxo. En otro aspecto, R^a y $R^{a'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, hidroxilamino, alcoxilamino, y ciano. En otro aspecto, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente. En otro aspecto, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquiltendioxo. En otro aspecto, R^d y $R^{d'}$ representan independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, y ciano.

40 En otra realización ilustrativa, se describen los compuestos de bisindenoisoquinolina 12-17. Estos compuestos se prepararon mediante los procesos descritos en la presente memoria que comprenden las etapas de preparar y aminolizar, con una poliamina adecuada, una benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona 4 como se describe en la presente memoria.



Comp.	R^a	$R^{a'}$	R^d	$R^{d'}$	-X-
12a	H	H	H	H	CH_2NHCH_2
12b	H	H	H	H	$CH_2CH_2NHCH_2$
12c	H	H	H	H	$CH_2CH_2NHCH_2CH_2$

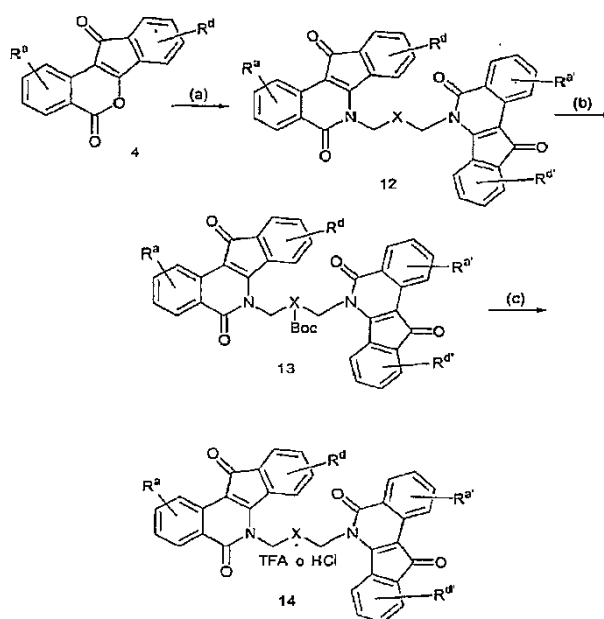
12d	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂
12e	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂
12f	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂
12g	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂
12h	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₂
12i	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂
12j	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂
12k	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₄ NHCH ₂ CH ₂
12l	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂
12m	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ NHCH ₂
13a	H	H	H	H	CH ₂ NBoc(CH ₂) ₃ NBocCH ₂
13b	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBocCH ₂ CH ₂
13c	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NBoc(CH ₂) ₃ NBocCH ₂ CH ₂
13d	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NBoc(CH ₂) ₄ NBocCH ₂ CH ₂
13e	H	H	H	H	CH ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBocCH ₂
13f	H	H	H	H	CH ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBoc(CH ₂) ₂ NBocCH ₂
14a	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ ·TFA
14b	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ ·HCl
14c	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ ·2 TFA
14d	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ ·2 TFA
14e	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
14f	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
14g	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
14h	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₄ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
14i	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ ·3 TFA
14j	H	H	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NHCH ₂ NHCH ₂ ·4 TFA
14k	2,3-(MeO) ₂	2,3-(MeO) ₂	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ ·2 TFA
14l	2,3-(MeO) ₂	2,3-(MeO) ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
14m	3-NO ₂	3-NO ₂	H	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ ·2 TFA
14n	3-NO ₂	3-NO ₂	H	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA
15a	2,3-(MeO) ₂	H	8,9-OCH ₂ O	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂
16a	2,3-(MeO) ₂	H	8,9-OCH ₂ O	H	CH ₂ CH ₂ NBoc(CH ₂) ₃ NBocCH ₂ CH ₂
17a	2,3-(MeO) ₂	H	8,9-OCH ₂ O	H	CH ₂ CH ₂ NH(CH ₂) ₃ NHCH ₂ CH ₂ ·2 TFA

Se aprecia que los compuestos 12-17 pueden ser más estables químicamente que camptotecina, debido, al menos en parte, a la ausencia del anillo de lactona. Véase, (a) Jaxel, C.; Kohn, K. W.; Wani, M. C.; Pommier, Y. Structure-Activity Study of the Actions of Camptothecin Derivatives on Mammalian Topoisomerase 1: Evidence for a Specific Receptor Site and a Relation to Antitumor Activity Cancer. Rev. 1989, 49, 1465-1469. (b) Minanri, H.; Beijnen, J.H.; Verweij, J.; Ratain, M. J. Limited Sampling Model for the Area under the Concentration Time Curve of Total Topotecan Clin. Cancer Res. 1996, 2, 43.46. (c) Danks, M.K.; Pawlik, C.A.; Whipple, D.O.; Wolverson, J.S. Intermittant Exposure of Medulloblastoma Cells to Topotecan Produces Growth Inhibition equivalent to Continuous Exposure Curr. Topics Med. Chem. 1997, 3, 1731-1738. (d) Haas, N.B.; LaCreta, F.P.; Walczak, J.; Hudes, G.R.; Brennan, J.M.; Ozols, R.F.; O'Dwyer, P.J. Phase I/Pharmacokinetic Study of Topotecan by 24-Hour Continuous Infusion Weekly Cancer Res. 1994, 54, 1220-1226. Se aprecia además que los compuestos 12-17 pueden ser

eficaces contra diversos tipos de cánceres humanos. También se aprecia que los compuestos 12-17 pueden tener selectividades únicas por el sitio de unión al ADN respecto de camptotecina.

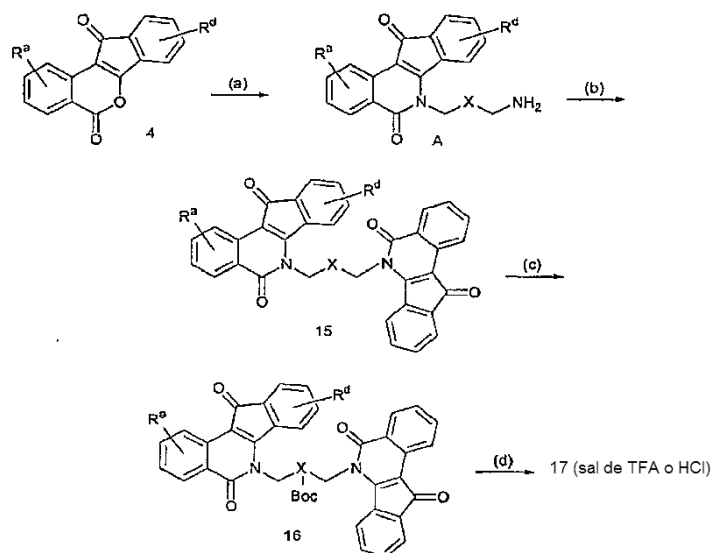
En otra realización ilustrativa, se preparan compuestos de bisindenoisoquinolina simétrica de fórmula II como se resume en el Esquema 6. El tratamiento de los indenobenzopiranos 4 en cloroformo a reflujo con una poliamina de fórmula $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n-[(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_y]_z-(\text{NR}^2)-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}_2$ 11 (etapa (a)), en la que R^1 , R^2 , n , x , y , z , p , y y q son como se definen en la presente memoria, da como resultado la formación de las bisindenoisoquinolinas 12 correspondientes, en las que R^a , R^d , R^a , R^d , y X son como se definen en la presente memoria. Si es necesario o se desea, las bisindenoisoquinolinas 12 se convierten en sus derivados de *t*-butiloxicarbonilo (Boc-) 13 respectivos tras el tratamiento con anhídrido de Boc y trietilamina (etapa (b)), después se purifican y se tratan con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico (etapa (c)) para producir la sal de TFA o HCl 14 correspondiente.

Esquema 6



En otra realización ilustrativa, se preparan bisindenoisoquinolinas asimétricas de fórmula II como se resume en el Esquema 7. El tratamiento de los indenobenzopiranos 4 con una poliamina de fórmula $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_n-[(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_y]_z-(\text{NR}^2)-(\text{CH}_2)_q-\text{NH}_2$ 11 (etapa (a)), en la que R^1 , R^2 , n , x , y , z , p , y y q son como se definen en la presente memoria, da como resultado la formación de la poliaminoindenobenzopirano A correspondiente, en la que R^a , R^d , y X son como se definen en la presente memoria. La condensación posterior de poliaminoindenobenzopirano A con indenobenzopirano 4d (etapa (b)) da como resultado la formación de las bisindenoisoquinolinas asimétricas 15 correspondientes. Si es necesario o se desea, las bisindenoisoquinolinas 15 asimétricas se convierten en sus derivados de *t*-butiloxicarbonilo (Boc-) 16 respectivos tras el tratamiento con anhídrido de Boc y trietilamina (etapa (c)), después se purifican y se tratan con ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico (etapa (d)) para producir la sal de TFA o HCl 17 correspondiente.

Esquema 7



Se aprecia que las bisindenoisoquinolinas 12 y 15 se pueden convertir en otros derivados de acilo, que incluyen los derivados de uretano tales como, por ejemplo, los derivados de benciloxicarbonilo o fluorenilmetoxicarbonilo, después se purifican y se desprotegen por medio de hidrogenolisis o tratamiento con piperidina, respectivamente.

- 5 Los compuestos de indenoisoquinolina y bisindenoisoquinolina descritos en la presente memoria también pueden formar hidratos y solvatos. Se pueden formar hidratos espontáneamente tras la exposición a condiciones ambientales en las que la humedad es suficiente para hidratar los compuestos. Además, se pueden formar hidratos con más especificidad exponiendo los compuestos descritos en la presente memoria a condiciones particulares de humedad. También se pueden formar hidratos disolviendo o suspendiendo los compuestos en medios que contienen una cantidad predeterminada de agua y evaporando, liofilizando, o concentrando de otra manera tales disoluciones de una manera que proporciona una forma de hidrato de los compuestos descritos en la presente memoria. Los solvatos de los compuestos de indenoisoquinolinio y bisindenoisoquinolinio descritos en la presente memoria también se pueden formar disolviendo o suspendiendo los compuestos en un disolvente que es capaz de formar un complejo con el compuesto, y posteriormente evaporando o concentrando de otra manera tales disoluciones de una manera que proporciona una forma de solvato de los compuestos descritos en la presente memoria. Los disolventes capaces de formar solvatos pueden incluir alcoholes, tales como etanol, butanol, y similares. Se aprecia que los hidratos y solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener una estequiometría predeterminada. Tal estequiometría se puede determinar mediante técnicas analíticas convencionales, que incluyen difracción de rayos x, análisis de fusión, y similares.
- 10
- 15
- 20 Los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad antineoplásica con el uso de la metodología de cribado COMPARE, lo que demuestra que son agentes antineoplásicos útiles en el tratamiento de cánceres humanos. Los compuestos descritos en la presente memoria son inhibidores de la topoisomerasa I (top1), y en particular pueden ser inhibidores de la reacción de religadura del ADN catalizada por top1. Tal inhibición puede explicar la actividad antiproliferativa contra las células cancerosas que muestran los compuestos descritos en la presente memoria *in vitro*. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar complejos ternarios que consisten en el compuesto, el ADN, y la enzima top1. Sin limitarse por la teoría, se cree que los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar funcionando como venenos de top1, que inhiben la reacción de escisión del ADN catalizada por la enzima top1. Se aprecia además que los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener una actividad *in vitro* e *in vivo* más larga que los tratamientos convencionales si la formación de los complejos ternarios no es reversible o rápidamente reversible.
- 25
- 30

Por lo tanto, parte de la inhibición del crecimiento demostrada por medio del ensayo COMPARE se puede dar por medio de ese mecanismo de acción, la inhibición de la topoisomerasa I. Sin embargo, se aprecia que los compuestos que muestran una inhibición del crecimiento celular sorprendentemente potente, aunque su efecto inhibitorio sobre la topoisomerasa I sea relativamente pequeño en comparación con otros agentes ensayados, pueden provocar la inhibición del crecimiento celular, al menos en parte, por medio de otro mecanismo de acción además o en vez de la inhibición de la topoisomerasa I.

35

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de indenoisoquinolina o bisindenoisoquinolina para

tratar a un paciente que tiene cáncer. Se aprecia que se pueden administrar mezclas de ciertos compuestos de indenoisoquinolina o bisindenoisoquinolina. Tales composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o más diluyentes, vehículos, y/o excipientes. Tal como se usa en la presente memoria, se define una cantidad eficaz del compuesto de indenoisoquinolina o bisindenoisoquinolina como la cantidad del compuesto que, tras la administración a un paciente, inhibe el crecimiento de las células cancerosas, destruye las células malignas, reduce el volumen o el tamaño de los tumores, y/o elimina el tumor completamente en el paciente tratado. Se debe entender que los pacientes tratados incluyen seres humanos y otros mamíferos.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad a administrar a un paciente, y se puede basar en el área de la superficie corporal, el peso del paciente, y/o el estado del paciente. Además, se aprecia que existe una interrelación de las dosis determinadas para seres humanos y las dosis determinadas para animales, que incluyen los animales de ensayo (basada de manera ilustrativa en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) como describió Freireich, E.J., et al., *Cancer Chemother. Rep.* 1966, 50 (4), 219. El área de la superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente (véase, p.ej., *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, Nueva York, páginas 537-538 (1970)). Una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de indenoisoquinolina y bisindenoisoquinolina descritos en la presente memoria se puede definir como cualquier cantidad útil para inhibir el crecimiento de (o destruir) una población de células malignas o células cancerosas, tal como se pueden hallar en un paciente que necesita alivio de tal cáncer o neoplasia maligna. En general, tales cantidades eficaces oscilan de alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 500 mg/kg, de alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 250 mg/kg, y/o de alrededor de 5 mg/kg a alrededor de 150 mg/kg de los compuestos de indenoisoquinolina por peso corporal del paciente. Se aprecia que las dosis eficaces pueden variar también dependiendo de la vía de administración, el uso opcional de excipientes, y la posibilidad de co-utilización de los compuestos de indenoisoquinolina con otros tratamientos terapéuticos convencionales y no convencionales, lo que incluye otros agentes anti-tumorales, radioterapia, y similares.

Los compuestos de indenoisoquinolina y bisindenoisoquinolina se pueden administrar en una diversidad de formulaciones farmacéuticas, lo que incluye las formulaciones farmacéuticas convencionales. Los compuestos de indenoisoquinolina, y las variantes formuladas de los mismos, se pueden administrar también mediante una diversidad de vías de administración, que incluyen las vías de administración convencionales. En una realización, los compuestos de indenoisoquinolina, y las variantes formuladas de los mismos, se administran por medio de una vía parenteral, lo que incluye de manera subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, e intravenosa. Los ejemplos de formas farmacéuticas y formulaciones parenterales incluyen las soluciones acuosas de los compuestos de indenoisoquinolina en solución salina isotónica, 5% de glucosa u otro vehículo líquido farmacéuticamente aceptable convencional. En un aspecto, el o los compuestos de indenoisoquinolina se disuelven en una solución salina que contiene un 5% de sulfóxido de dimetilo y 10% de Cremphor EL (Sigma Chemical Company). Se pueden incluir agentes solubilizantes adicionales tales como ciclodextrinas, que pueden formar complejos específicos, más solubles con los compuestos de indenoisoquinolina descritos en la presente memoria, u otros agentes solubilizantes convencionales como excipientes farmacéuticos para la administración de los compuestos.

En otra realización, los compuestos de indenoisoquinolina, los compuestos de bisindenoisoquinolina, y las variantes formuladas de los mismos, se administran por medio de administración oral, tal como en una cápsula, un sello de gel, un comprimido, y similares. Las cápsulas pueden comprender cualquier material farmacéuticamente aceptable convencional, que incluye gelatina y/o derivados de celulosa. Los comprimidos se pueden formular mediante procedimientos convencionales, que incluyen la compresión de mezclas de los compuestos de indenoisoquinolina, vehículos sólidos, lubricantes, disgregantes, y otros ingredientes convencionales para las formas farmacéuticas sólidas, tales como almidones, carbohidratos, bentonita, y similares. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar también en forma de un comprimido o cápsula de cubierta dura que contiene, por ejemplo, lactosa o manitol como aglutinante, y rellenos y agentes de formación de comprimidos convencionales. Las formas farmacéuticas sólidas descritas en la presente memoria y útiles para administrar los compuestos de indenoisoquinolina también incluyen las formulaciones de liberación sostenida, tales como comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, cápsulas, y similares que incluyen un revestimiento entérico que puede retrasar la liberación de los compuestos de indenoisoquinolina hasta que la formulación ha pasado al tracto intestinal.

Las realizaciones ejemplares siguientes se incluyen en la presente memoria para ilustrar adicionalmente la invención. Estas realizaciones ejemplares no pretenden limitar y no se deberían interpretar como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera. Se debe entender que en la presente memoria se contemplan numerosas variaciones de estas realizaciones ejemplares.

Ejemplos de compuestos

Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares y están sin corregir. Los espectros infrarrojos se obtuvieron mediante el uso de CHCl_3 como disolvente, a menos que se especifique de otra manera. Excepto cuando se indique, los espectros de ^1H RMN a 300 MHz se obtuvieron mediante el uso de CDCl_3 como disolvente, y el pico del disolvente como patrón interno. Los espectros de masas se determinaron mediante espectrometría de masas por electronebulización. Los microanálisis se llevaron a cabo en el Laboratorio de Microanálisis de la Universidad Purdue. Las reacciones se monitorizaron en general mediante cromatografía en capa fina analítica con el uso de

placas o láminas flexibles de gel de sílice IB2-F Baker-flex, y se visualizaron con luz UV de longitud de onda corta. La cromatografía rápida en gel de sílice se llevó a cabo mediante el uso de gel de sílice de malla 230-400.

En la presente memoria se describe un procedimiento representativo para la síntesis en un recipiente de un indenobenzopirano 4 para la benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona 4d. Se entiende que se pueden preparar otros indenobenzopiranos, que incluyen los compuestos 4a-4s, según este ejemplo representativo. Además, en la presente memoria se describe un procedimiento representativo para la síntesis de una indenoisoquinolina 5 a partir de indenobenzopirano 4 y una amina primaria para la 5,6-dihidro-6-(2-morfolinil-1-etil)-3-nitro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina 5i. Se entiende que se pueden preparar otras indenoisoquinolinas, que incluyen los compuestos 5a-5k, a partir de este ejemplo representativo. También se describe en la presente memoria un procedimiento representativo para la síntesis de una indenoisoquinolina 5 mediante la aminólisis de la 6-(3-bromo-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina 5y, mediante cuyo procedimiento se prepararon las indenoisoquinolinas 51, y 5o-5x. Además, se describe en la presente memoria un procedimiento representativo para la síntesis de una indenoisoquinolina 5 a partir del indenobenzopirano 4d y una amina primaria mono-Boc-prottegida, mediante cuyo procedimiento se prepararon las indenoisoquinolinas mono-Boc-prottegidas 5aa-5ac y 5af-5ak, para la generación de las sales de HCl correspondientes 5al-5an y 5aq-5av. También se describen en la presente memoria las síntesis de las indenoisoquinolinas 5aw-5az a partir del indenobenzopirano 4d y una serie de derivados de aminopiridina. Además, se describe en la presente memoria un procedimiento representativo para la síntesis de una indenoisoquinolina 5 i) condensando los anhídridos homoftálicos 6 sustituidos con bases de Schiff 7 y ii) sometiendo a los ácidos carboxílicos resultantes 8 al cierre del anillo de Friedel-Crafts oxidativo, mediante cuyo procedimiento se prepararon las indenoisoquinolinas 5bb-5bc. Se entiende que se pueden preparar otras indenoisoquinolinas, que incluyen los compuestos 5ba, 5bd, y 5be, según este ejemplo representativo. Las indenoisoquinolinas 5bf-5bs se prepararon a partir de las *N*-haloalquilindenoisoquinolinas 5bb, 5bd y 5be mediante el procedimiento de aminólisis descrito en la presente memoria. También se describen en la presente memoria las síntesis de las bisindenoisoquinolinas 12-17 a partir de los indenobenzopiranos 4 y una diversidad de poliaminas 11.

Benz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona (4d). Se añadió metóxido sódico (40 mL de una disolución metanólica 4 M) a una disolución de 2-carboxibenzaldehído 1d (1,000 g, 7,455 mmol) y ftalida 2d (1,119 g, 7,455 mmol) en acetato de etilo (20 mL). La disolución se calentó a 65 °C durante 18 h, se concentró, y se acidificó con HCl conc. La mezcla resultante se diluyó con benceno (125 mL), se añadió TsOH (100 mg), y la disolución se calentó durante 7 h a reflujo en un matraz equipado con una trampa Dean-Stark. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con CHCl₃ (150 mL), y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 50 mL) y NaCl sat. (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el indenobenzopirano 4d en forma de un sólido naranja (1,583 g, 86%): p.f. 258-259 °C. (p.f. publicado 257 °C). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 8,56 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,61-7,39 (m, 5 H). Se hallan detalles adicionales con respecto a la síntesis del compuesto 8 en Pailer et al., *Monatsh Chem.*, 92:1037-47 (1961).

5,6-Dihidro-6-(2-morfolinil-1-etil)-3-nitro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5i). Se añadió 4-(2-aminoetil)morfolina (0,133 g, 1,023 mmol) a una disolución de 3-nitrobenz[*d*]indeno[1,2-*b*]piran-5,11-diona 4c (0,100 g, 0,341 mmol) en CHCl₃ (30 mL). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con CHCl₃ (110 mL) y se lavó con H₂O (3 x 30 mL) y NaCl sat. (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar la indenoisoquinolina 9i en forma de un sólido bruto. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/CHCl₃ al 7% de MeOH/CHCl₃) para proporcionar la indenoisoquinolina 5i en forma de un sólido naranja (0,138 g, 100%): p.f. 257-259 °C. IR (película) 1670, 1613, 1505, 1330, y 1078 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,20 (s, 1 H), 8,89 (d, J = Hz, 1 H), 8,52 (d, J = Hz, 1 H), 7,80-7,72 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 4,73 (m, 2 H), 3,72 (s ancho, 4 H), 2,83 (m, 2 H), 2,62 (s ancho, 4 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 406 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₂₂H₁₉N₃O₅: C, 65,18; H, 4,72; N, 10,37. Encontrado: C, 65,27; H, 4,74; N, 10,20.

Procedimiento General para la Síntesis de Indenoisoquinolinas 51 y 5o-5x a partir de 6-(3-bromo-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5y). Una mezcla de 6-(3-bromo-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5y) (0,500 g, 1,06 mmol), amina (2,11 mmol), y K₂CO₃ anhidro (0,584 g, 4,23 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (30 mL) se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con CHCl₃ (2 x 50 mL), se lavó con HCl ac. del 1% (50 mL), agua (50 mL), NaCl sat. (50 mL), y se secó sobre Na₂SO₄. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂), eluyendo con un gradiente del 0-5% de metanol en cloroformo, para proporcionar la indenoisoquinolina pura.

Hidrocioruro de 3-(imidazolil-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (51). El análogo deseado se obtuvo en forma de un sólido púrpura oscuro (245 mg, 63%): p.f. 316-318 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,04 (s, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 4,45 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,20 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 2,33 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 460 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₅H₂₁N₃O₆·0,2 H₂O) C, H, N. La sal de hidrocioruro se formó disolviendo el producto en cloroformo (50 mL), y se añadió una disolución anhidra de HCl 2 M en éter dietílico (15 mL, 30,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y el producto precipitado se filtró y se lavó con cloroformo (50 mL), metanol (20 mL), y se secó sobre P₂O₅ durante 24 h para proporcionar el producto en forma de un sólido púrpura oscuro (170 mg, 79%): p.f. 270-272 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆-CD₃OD, 2:1) δ 9,07 (s, 1 H),

7,78 (s, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,13 (s, 2 H), 4,41 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 4,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,35 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 494 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{25}H_{22}N_3O_6Cl$) C, H, N.

5 6-[3-Pirazolil-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5m). Se añadió 6-(3-bromo-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5y) (0,2113 g, 0,448 mmol) a hidruro sódico (86,8 mg de una suspensión del 60% en aceite mineral, 2,17 mmol) y pirazol (0,1749 g, 2,57 mmol) en DMF (50 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con cloroformo (200 mL). La capa orgánica se lavó con agua (7 x 200 mL) y se concentró. Se añadió benceno (2 x 30 mL) y la mezcla se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en cloroformo (4 mL) y se añadió éter dietílico (50 mL). El precipitado se lavó con éter dietílico (100 mL) y se obtuvo un sólido rojo oscuro (118,5 mg, 57,6%): p.f. 262-264 °C (desc.). IR (película) 3462, 3104, 2918, 1693, 1640, 1557, 1495, 1488, 1430, 1394, 1308, 1284, 1251, 1205, 868, 785, 769 cm^{-1} ; 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 7,97 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 4,40 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 2,45 (m, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 460 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{25}H_{21}N_3O_6 \cdot 0,75 H_2O$) C, H, N.

20 Hidrocloruro de 6-{3-[2-(1,2,4)-triazolil-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5n). Se añadió 6-(3-bromo-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5y) (0,2538 g, 0,538 mmol) a hidruro sódico (124,8 mg de una suspensión del 60% en aceite mineral, 3,12 mmol) y 1,2,4-triazol (0,2673 g, 0,566 mol) en DMF (50 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con agua (50 mL). El precipitado se diluyó parcialmente en metanol-cloroformo 1:1 (200 mL). Se añadió éter dietílico (100 mL) y el precipitado se separó mediante filtración y se lavó con más éter dietílico (100 mL) para proporcionar el producto en forma de la base libre. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y se añadió ácido clorhídrico (4 mL de una disolución 2 M en éter dietílico), seguido de más éter dietílico (30 mL). El producto se recogió en forma de un sólido rojo oscuro (159,5 mg, 57%): p.f. > 240 °C. IR (KBr) 3429, 1694, 1647, 1553, 1500, 1487, 1431, 1394, 1311, 1254, 1207, 1032, 928, 873, 800, 786, 722, 617 cm^{-1} ; 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,56 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,19 (s, 2 H), 4,44-4,38 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 2,25 (m, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 461 (MH^+ , 53), 392 ($MH^+ - C_2N_3H_3$, 100). ESIMS de resolución elevada m/z (intensidad rel.) 461,1464 (100, MH^+) (masa calculada 461,1461).

30 Dihidrocloruro de 6-(3-tiazolilamino-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5o). El producto (213 mg, 41%) se disolvió en cloroformo (50 mL) y se trató con una disolución anhidra de HCl 2 M en éter dietílico (15 mL, 30,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y el producto precipitado se filtró y se lavó con cloroformo (50 mL), metanol (10 mL), y se secó sobre P_2O_5 para proporcionar el análogo deseado en forma de un sólido púrpura pálido (140 mg, 61 %): p.f. 298-300 °C (desc.). 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 7,82 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 4,42 (s ancho, 2 H), 4,07 (s ancho, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,76 (s ancho, 4 H), 2,07 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 494 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{25}H_{25}N_3O_6S \cdot 0,6 CHCl_3$) C, H, N.

40 Dihidrocloruro de 6-(3-piperazinil-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5p). El producto (350 mg, 72%) se disolvió en cloroformo y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (9,0 mL, 18,2 mmol) a temperatura ambiente para proporcionar el análogo deseado en forma de un sólido púrpura pálido (280 mg, 84%): p.f. 276-278 °C (desc.). 1H RMN (D_2O) δ 6,63 (s ancho, 1 H), 6,53 (s ancho, 1 H), 6,47 (s ancho, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,91 (s, 2 H), 3,90 (s ancho, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,46 (s ancho, 11 H), 3,20 (s ancho, 2 H), 2,02 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 478 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_6 \cdot 2,3 H_2O$) C, H, N.

45 3-[(Morfolinil)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5q). El producto se aisló en forma de un sólido púrpura oscuro (0,220 g, 72%): p.f. 290-292 °C. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,07 (s, 2 H), 4,48 (t, $J = 7,39$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76 (s ancho, 4 H), 2,54 (s ancho, 6 H), 2,01 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 479 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{26}H_{26}N_2O_7 \cdot 0,2 H_2O$) C, H, N.

50 3-[(Tiomorfolinil)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5r). El producto se aisló en forma de un sólido púrpura oscuro (275 mg, 53%): p.f. 306-308 °C. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,80 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 4,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 2,84-2,78 (s ancho, 8 H), 2,67 (s ancho, 2 H), 2,09 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 495 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{26}H_{26}N_2O_6S \cdot 0,3 H_2O$) C, H, N.

55 Hidrocloruro de 6-[3-(3-hidroxipiperidinil)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5s). El producto (220 mg, 0,45 mmol, 70%) se trató con HCl 2 M en éter dietílico (4,0 mL, 6,69 mmol) en cloroformo a temperatura ambiente para proporcionar el análogo deseado en forma de un sólido púrpura (210 mg, 89%): p.f. 288-290 °C. 1H RMN (D_2O) δ 6,54 (s ancho, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,29 (s ancho, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,88 (s, 2 H), 3,82 (s ancho, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 3,37 (s ancho, 7 H), 3,15 (s ancho, 3 H), 1,99 (s ancho, 4 H), 1,68 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 493 (MH^+ , 100). Anal. ($C_{27}H_{29}ClN_2O_7 \cdot 1,4 H_2O$) C, H, N.

- 3-[(1-Metilpiperazinil)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5t). El análogo deseado se aisló en forma de un sólido púrpura oscuro (160 mg, 51%): p.f. 254-256 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,99 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,08 (s, 2 H), 4,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 2,55 (s ancho, 10 H), 2,30 (s, 3 H), 1,99 (s ancho, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 492 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₇H₂₉N₃O₆·0,5 CHCl₃) C, H, N.
- 5 Dihidrocloruro de 6-[3-(4-aminopiperidinil)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5u). El producto (205 mg, 66%) se disolvió en cloroformo (30 mL) y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (5,2 mL, 10,40 mmol) a temperatura ambiente durante 8 h. El precipitado se filtró y se lavó con cloroformo (30 mL) para proporcionar el análogo deseado en forma de un sólido púrpura oscuro (165 mg, 85%): p.f. 262-264 °C (desc.). ¹H RMN (D₂O) δ 6,62 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 3,92 (s ancho, 2 H), 3,64 (s ancho, 2 H), 3,50 (s, 4 H), 3,45 (s, 3 H), 3,23 (s ancho, 2 H), 3,08 (s ancho, 2 H), 2,25 (m, 2 H), 2,06 (s ancho, 2 H), 1,90 (m, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 492 (MH⁺, 70).
- 10 Dihidrocloruro de 6-(3-homopiperazinil-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5v). El producto obtenido (390 mg, 0,66 mmol, 69%) se disolvió en cloroformo y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (10,0 mL, 19,8 mmol) para proporcionar el análogo deseado en forma de un sólido púrpura (305 mg, 82%): p.f. 264-266 °C (desc.). ¹H RMN (D₂O) δ 6,71 (s ancho, 1 H), 6,56 (s ancho, 2 H), 6,21 (s ancho, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 3,98 (s ancho, 2 H), 3,63-3,57 (s ancho, 6 H), 3,55 (s, 3 H), 3,50 (s, 3 H), 3,36-3,25 (s ancho, 4 H), 2,19 (s ancho, 2 H), 2,09 (s ancho, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 492 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₆·0,7 H₂O) C, H, N.
- 15 3-[(1-Hidroxietyl-piperazina)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5w). El análogo deseado se aisló en forma de un sólido marrón oscuro (258 mg, 47%): p.f. 262-264 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,06 (s, 2 H), 4,52 (s ancho, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 3,22 (s ancho, 4 H), 3,13 (s ancho, 6 H), 2,84 (s ancho, 2 H), 2,68 (s ancho, 2 H), 1,73 (s ancho, 4 H), 1,63 (s ancho, 4 H), 1,43 (s, 18 H), 1,41 (s, 9 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 522 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₈H₃₁N₃O₇·0,8 H₂O) C, H, N.
- 20 6-[(3-Morfoliletilamino)-1-propil]-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5x). El análogo deseado se aisló en forma de un sólido púrpura pálido (245 mg, 59%): p.f. 215-217 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,06 (s, 2 H), 4,52 (s ancho, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 3,70 (s ancho, 4 H), 2,81 (s ancho, 2 H), 2,73 (s ancho, 2 H), 2,53 (s ancho, 2 H), 2,46 (s ancho, 4 H), 2,02 (s ancho, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 522 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₈H₃₁N₃O₇·1,0 H₂O) C, H, N.
- 25 Procedimiento General para la Preparación de Diaminas Mono-Boc-Protegidas. Se disolvió Boc₂O (0,500 g, 2,291 mmol) en CHCl₃ (10 mL) y la disolución se añadió gota a gota a una disolución de diamina (11,45 mmol) en CHCl₃ (50 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂), eluyendo con una disolución del 1% de Et₃N/10% de MeOH en CHCl₃, para proporcionar la diamina mono-Boc-protegida. (También se preparó Mono-Boc-1,2-diaminoetano, mono-Boc-1,3-diaminopropano, y mono-Boc-1,4-diaminobutano como se describe más adelante.)
- 30 Mono-Boc-1,7-diaminoheptano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un semisólido incoloro (0,473 g, 90%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,52 (s ancho, 1 H), 3,12 (q, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,43-1,23 (m, 19 H).
- 35 Mono-Boc-1,8-diaminooctano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un semisólido incoloro (0,492 g, 88%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,51 (s ancho, 1 H), 3,12 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,43-1,23 (m, 21 H).
- 40 Mono-Boc-1,9-diaminononano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un semisólido incoloro (0,125 g, 21%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,50 (s ancho, 1 H), 3,12 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,44-1,22 (m, 23 H).
- 45 Mono-Boc-1,10-diaminododecano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un semisólido incoloro (0,192 g, 31%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,50 (s ancho, 1 H), 3,13 (q, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 2,71 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 1,44-1,18 (m, 27 H).
- 50 Mono-Boc-1,11-diaminoundecano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido incoloro (0,555 g, 85%): p.f. 30-34 °C. IR (película) 3370, 2919, 2851, 1687, y 1522 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,49 (s ancho, 1 H), 3,11 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,71 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,44-1,27 (m, 29 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 287 (MH⁺, 100). Anal. (C₁₆H₃₄N₂O₂) C, H, N.
- 55 Mono-Boc-1,12-diaminododecano. El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un semisólido incoloro (0,191 g, 28%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,48 (s ancho, 1 H), 3,11 (q, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,76 (t, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 1,44-1,26 (m, 31 H).
- 6-Amino-5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5z). Se trató benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,150 g, 0,604 mmol) con hidrazina (0,255 g, 7,964 mmol) en CHCl₃ (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó

a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con CHCl_3 (150 mL), y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 50 mL). La disolución se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar un sólido rojo-naranja (0,120 g, 76%): p.f. 272-274 °C. IR (película) 3448, 3305, 1686, 1663, 1610, 1507, 1312, 762 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,60-7,45 (m, 4 H), 6,19 (s, 2 H); EIMS m/z (intensidad rel.) 262 (M^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Procedimiento General para la Preparación de Indenoisoquinolinas Mono-Boc-Protegidas. Se añadió diamina Mono-Boc-protegida (2,054 mmol) a una disolución de benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,255 g, 1,027 mmol) en CHCl_3 (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO_2), eluyendo con CHCl_3 , para proporcionar la indenoisoquinolina mono-Boc-protegida. (También se prepararon las indenoisoquinolinas mono-boc-protegidas 5aa, 5ab, y 5ac como se describe más adelante.)

6-(7'-*terc*-BOC-Aminoheptil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5af). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,451 g, 95%): p.f. 112-116 °C. IR (película) 3369, 1697, 1664, 1503, y 1172 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,63-7,50 (m, 4 H), 6,76 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,90 (q, $J = 6,2$ Hz, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46-1,28 (m, 17 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 483 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

6-(8'-*terc*-BOC-Aminoocetil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ag). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,466 g, 97%): p.f. 140-143 °C. IR (película) 3368, 2929, 1698, 1665, 1504, y 1172 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,84-7,78 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,63-7,47 (m, 4 H), 6,75 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,91 (q, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,46-1,26 (m, 19 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 497 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

6-(9'-*terc*-BOC-Aminononil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ah). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido naranja (0,145 g, 77%): p.f. 91-95 °C. IR (película) 3371, 2928, 1698, 1666, 1504, y 1172 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,63-7,50 (m, 4 H), 6,74 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,91 (q, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,47-1,24 (m, 21 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 511 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

6-(10'-*terc*-BOC-Aminodecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ai). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,220 g, 78%): p.f. 135-137 °C. IR (película) 3368, 2927, 1698, 1666, 1504, y 1172 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J = 8,1$ Hz y 0,7 Hz, 1 H), 7,84 (dt, $J = 7,2$ Hz y 1,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,63-7,47 (m, 4 H), 6,76 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,90 (q, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46-1,23 (m, 23 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 525 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

6-(11'-*terc*-BOC-Aminoundecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5aj). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,445 g, 86%): p.f. 111-114 °C. IR (KBr) 3364, 2918, 2850, 1678, 1660, 1534, 1505, y 758 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,84-7,79 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,62-7,50 (m, 4 H), 6,74 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,90 (q, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,46-1,22 (m, 25 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 539 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

6-(12'-*terc*-BOC-Aminododecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ak). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,177 g, 66%): p.f. 129-134 °C. IR (película) 3369, 2926, 1698, 1666, 1504, y 1172 cm^{-1} ; ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,84-7,78 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,62-7,50 (m, 4 H), 6,74 (m, 1 H), 4,50 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,90 (q, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,46-1,22 (m, 27 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 553 (MNa^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$) C, H, N.

Hidrocloreto de 6-(5-aminopentil)-5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ao). Se trató benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) con 1,5-diaminopentano (0,206 g, 2,014 mmol) en CHCl_3 (40 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con agua (3 x 15 mL). La disolución se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se trató con HCl 2 M en Et_2O (5 mL). Después de 30 min, se filtró la mezcla de reacción, y la almohadilla de filtro se lavó con CHCl_3 (50 mL) y hexanos (50 mL) para proporcionar un sólido naranja (0,122 g, 82%): p.f. 265-268 °C. IR (película) 3432, 3077, 2856, 1707, 1635, 1611, 1549, y 1504 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,85-7,80 (m, 3 H), 7,74 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,63-7,51 (m, 4 H), 4,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H), 1,65-1,52 (m, 4 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 333 (MH^+ , 100). Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

- 5 Hidrocloruro de 6-(6-aminohexil)-5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ap). Se trató benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) con 1,6-diaminohexano (0,234 g, 2,014 mmol) en CHCl₃ (40 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con agua (3 x 25 mL). La disolución se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se trató con HCl 2 M en Et₂O (5 mL). Después de 30 min, se filtró la mezcla de reacción, y la almohadilla de filtro se lavó con CHCl₃ (50 mL) y hexanos (50 mL) para proporcionar un sólido naranja (0,125 g, 81%): p.f. 195 °C (desc.). IR (película) 3435, 1660, 1630, 1610, y 1504 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,85-7,71 (m, 4 H), 7,61-7,51 (m, 4 H), 4,52 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,59-1,39 (m, 6 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 347 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₂H₂₃ClN₂O₂·0,5 H₂O) C, H, N.
- 10 Procedimiento General para la Preparación de Sales de Hidrocloruro de Indenoisoquinolinas. Se añadió lentamente HCl 3 M en MeOH (10 mL) a una disolución de indenoisoquinolina mono-Boc-prottegida (0,100 g, 0,188-0,217 mmol) en CHCl₃ (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con Et₂O. La filtración del sólido obtenido proporcionó la indenoisoquinolina en forma de una sal de hidrocloruro. (También se prepararon las sales de hidrocloruro de indenoisoquinolina 5al, 5am, y 5an como se describe más adelante.)
- 15 Hidrocloruro de 6-(7-aminoheptil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5aq). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo-naranja (0,085 g, 99%): p.f. 228-231 °C. IR (KBr) 3436, 2931, 1702, 1650, 1611, 1549, 1504, y 759 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,85-7,80 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,63-7,49 (m, 6 H), 4,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,78 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,55-1,35 (m, 8 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 361 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₃H₂₅ClN₂O₂·0,5 H₂O) C, H, N.
- 20 Hidrocloruro de 6-(8-aminooctil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ar). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido naranja (0,083 g, 95%): p.f. 182-185 °C. IR (KBr) 3436, 2930, 1661, 1505, y 761 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,86-7,81 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,63-7,52 (m, 6 H), 4,52 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 2,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,50 (m, 4 H), 1,31 (m, 6 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 375 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₄H₂₇ClN₂O₂·0,75 H₂O) C, H, N.
- 25 Hidrocloruro de 6-(9-aminononil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5as). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido naranja (0,082 g, 94%): p.f. 204-207 °C. IR (KBr) 3435, 2927, 1702, 1662, 1610, 1549, 1504, 1427, y 759 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,83-7,81 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,63-7,51 (m, 6 H), 4,52 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 2,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,51 (m, 4 H), 1,28 (m, 8 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 389 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₅H₂₉ClN₂O₂·0,75 H₂O) C, H, N.
- 30 Hidrocloruro de 6-(10-aminodecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5at). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido naranja (0,087 g, 91%): p.f. 189-192 °C. IR (KBr) 3443, 2925, 2851, 1705, 1646, 1611, 1550, 1504, 1467, y 759 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,63-7,51 (m, 6 H), 4,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 1,79 (m, 2 H), 1,49 (m, 4 H), 1,27 (m, 10 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 403 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₆H₃₁ClN₂O₂·0,5 H₂O) C, H, N.
- 35 Hidrocloruro de 6-(11-aminoundecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5au). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido naranja (0,085 g, 88%): p.f. 125-129 °C. IR (KBr) 3436, 2922, 2851, 1662, 1610, 1549, 1504, 1426, y 758 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,63-7,51 (m, 6 H), 4,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,77 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,48 (m, 4 H), 1,25 (m, 12 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 417 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₆H₃₁ClN₂O₂·1 H₂O) C, H, N.
- 40 Hidrocloruro de 6-(12-aminododecil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5av). El procedimiento general proporcionó el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (0,087 g, 91%): p.f. 175-178 °C. IR (KBr) 3435, 2927, 2850, 1704, 1644, 1506, 1466, y 762 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,63-7,51 (m, 6 H), 4,51 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H), 1,51 (m, 4 H), 1,24 (m, 14 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 431 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₈H₃₅ClN₂O₂·1,25 H₂O) C, H, N.
- 45 5,6-Dihidro-5,11-dioxo-6-(2-piridilmetil)-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5aw). Se añadió 2-(aminometil)piridina (0,054 g, 0,504 mmol) a una disolución de benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) en CHCl₃ (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con H₂O (3 x 25 mL), NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se lavó con EtOAc, hexanos, y se secó para proporcionar un sólido amarillo (0,110 g, 81%): p.f. 240-242 °C. IR (KBr) 1698, 1655, 1618, 1501, 1427, y 755 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,97 (dt, *J* = 7,8 Hz y 1,7 Hz, 1 H), 7,89 (m, 1 H), 7,61-7,37 (m, 7 H), 5,91 (s, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 339 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₂H₁₄N₂O₂) C, H, N.
- 55

5 Hidrocloruro de 5,6-dihidro-5,11-dioxo-6-(3-piridilmetil)-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ax). Se añadió 3-(aminometil)piridina (0,054 g, 0,504 mmol) a una disolución de benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) en CHCl₃ (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con H₂O (3 x 25 mL), NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se diluyó con CHCl₃ (40 mL), se añadió HCl 3 M en MeOH (10 mL), y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con CHCl₃ para proporcionar un sólido rosa (0,146 g, 97%): p.f. 274 °C (desc.). IR (KBr) 2343, 2106, 1695, 1655, 1610, 1551, 1501, y 754 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1 H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,90 (m, 2 H), 7,59-7,39 (m, 5 H), 5,89 (s, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 339 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₂H₁₅ClN₂O₂) C, H, N.

15 Hidrocloruro de 5,6-dihidro-5,11-dioxo-6-(2-piridiletil)-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5ay). Se añadió 2-(2-aminoetil)piridina (0,098 g, 0,806 mmol) a una disolución de benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) en CHCl₃ (50 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con H₂O (3 x 25 mL), NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El residuo se diluyó con CHCl₃ (40 mL), se añadió HCl 3 M en MeOH (10 mL), y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se lavó con CHCl₃ para proporcionar un sólido amarillo (0,146 g, 93%): p.f. 240 °C (desc.). IR (KBr) 2307, 1698, 1659, 1610, 1548, 1504, 1429, y 760 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,78 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 8,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,33 (m, 1 H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,61-7,44 (m, 4 H), 4,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 3,59 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 353 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₃H₁₇ClN₂O₂) C, H, N.

25 5,6-Dihidro-5,11-dioxo-6-(3-piridiletil)-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5az). Se añadió 3-(2-aminoetil)piridina (0,172 g, 0,604 mmol) a una disolución de benz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4d) (0,100 g, 0,403 mmol) en CHCl₃ (50 mL). Se añadió trietilamina (0,224 mL, 1,612 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con H₂O (3 x 25 mL), NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El precipitado obtenido se lavó con EtOAc, hexanos, y se secó para proporcionar un sólido naranja (0,140 g, 99%): p.f. 220 °C (desc.). IR (KBr) 1691, 1660, 1609, 1549, 1504, 1424, y 765 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 1 H), 8,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 7,61-7,48 (m, 4 H), 4,87 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,37 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 353 (MH⁺, 100). Anal. (C₂₃H₁₆N₂O₂·0,55 H₂O) C, H, N.

35 *cis*-4-Carboxi-*N*-(3-cloropropil)-3,4-dihidro-3-(4-metoxifenil)-1(2*H*)isoquinolona (8a). Se añadió anhídrido homoftálico (6a) (3,065 g, 18,90 mmol) a una disolución en cloroformo (125 mL) de 4-metoxibenciliden-(3-cloro-1-propilamina) (7a) (4,000 g, 18,90 mmol) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con cloroformo (100 mL), y se secó para proporcionar un sólido blanquecino (4,723 g, 67%): p.f. 180-181 °C. IR (KBr) 3437, 2957, 1740, 1622, 1598, 1573, 1514, 1479, 1258, y 1173 cm⁻¹; ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,10 (dd, *J* = 7,6 Hz y 1,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (dt, *J* = 7,4 Hz y 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 6,75 (m, 2 H), 5,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 4,76 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,61 (m, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,13-2,01 (m, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 374/376 (MH⁺, 100/33). Anal. (C₂₀H₂₀ClNO₄) C, H, N.

40 Benciliden-(3-bromo-1-propilamina) (7b). La sal de hidrobromuro de 3-bromopropilamina (5,364 g, 24,50 mmol) se trató con trietilamina (4 mL) en CHCl₃ (100 mL) y se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió benzaldehído (2,000 g, 18,85 mmol) y sulfato magnésico (6,000 g) y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y la almohadilla de filtro se lavó con CHCl₃ (50 mL). El filtrado se lavó con agua (3 x 50 mL), NaCl sat. (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para proporcionar un aceite amarillo (4,262 g, 100%). IR (película) 1645, 754, y 693 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,44 (m, 3 H), 3,78 (dt, *J* = 6,3 Hz y 1,3 Hz, 2 H), 3,52 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,31 (pent, *J* = 6,4 Hz, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 226/228 (MH⁺, 100/91). Anal. (C₁₀H₁₂BrN) C, H, N.

50 *cis*-4-Carboxi-3,4-dihidro-*N*-(3-bromopropil)-3-fenil-7-nitro-1(2*H*)isoquinolona (8b). Se añadió anhídrido 4-nitrohomoftálico (6b) (3,664 g, 17,69 mmol) a una disolución en cloroformo (125 mL) de benciliden-(3-bromo-1-propilamina) (7b) (4,000 g, 17,69 mmol), y la mezcla de reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1,25 h. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con cloroformo (150 mL), y se secó para proporcionar un sólido amarillo (6,278 g, 82%): p.f. 158-160 °C. IR (KBr) 3435, 3061, 1743, 1638, 1520, 1349, y 1191 cm⁻¹; ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 8,7 Hz y 2,6 Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,25-7,19 (m, 3 H), 7,07-7,03 (m, 2 H), 5,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,26-2,12 (m, 2 H); ESIMS de iones negativos *m/z* (intensidad rel.) 431/433 [(M-H)⁻, 12/9]. Anal. (C₁₉H₁₇BrN₂O₅·1,0 H₂O) C, H, N.

60 6-(3-Cloropropil)-5,6-dihidro-9-metoxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5bc). Se añadió cloruro de tionilo (2 mL) a una disolución de *cis*-4-carboxi-*N*-(3-cloropropil)-3,4-dihidro-3-(4-metoxifenil)-1(2*H*)isoquinolona (8a) (0,510 g, 1,364 mmol) en benceno (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con nitrobenzoceno (20 mL), se enfrió en un baño de hielo, y se añadió cloruro de aluminio (0,364 g, 2,728 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño y se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Se añadió agua helada (100 mL) y la disolución se extrajo con CHCl₃ (3 x 50 mL). La capa

- orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 50 mL), NaCl sat. (50 mL), y se secó sobre sulfato sódico. La disolución se concentró, se añadieron hexanos (250 mL), y se decantó el líquido. El sólido obtenido se lavó con hexanos (100 mL) y el líquido se decantó de nuevo. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂), eluyendo con cloroformo, para proporcionar un sólido púrpura-rojo (0,082 g, 17%) que se precipitó con EtOAc/hexanos: p.f. 195-198 °C. IR (KBr) 1662, 1611, 1505, 1481, 1432, y 1299 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 8,31 (dd, *J* = 8,2 Hz y 0,7 Hz, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 8,4 Hz y 2,6 Hz, 1 H), 4,67 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,83 (m, 2 H), 2,43 (m, 2 H); CIMS *m/z* (intensidad rel.) 354/356 (MH⁺, 100/30). Anal. (C₂₀H₁₆ClNO₃) C, H, N.
- 6-(3-Bromopropil)-5,6-dihidro-5,11-dioxo-3-nitro-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolina (5bb). Se añadió cloruro de tionilo (5 mL) a una disolución de *cis*-4-carboxi-3,4-dihidro-*N*-(3-bromopropil)-3-fenil-7-nitro-1(2*H*)isoquinolona (8b) (1,000 g, 2,308 mmol) en benceno (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se diluyó con nitrobenceno (30 mL), se enfrió en un baño de hielo, y se añadió cloruro de aluminio (0,616 g, 4,616 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño y se calentó a 100 °C durante 1 h. Se añadió agua helada (100 mL) y la disolución se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 50 mL), NaCl sat. (50 mL) y se secó sobre sulfato sódico. La disolución se concentró, se añadieron hexanos (900 mL), y se decantó el líquido. El sólido obtenido se lavó con hexanos (100 mL) y el líquido se decantó de nuevo. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂), eluyendo con cloroformo, para proporcionar un sólido naranja (0,432 g, 45%): p.f. 258-260 °C (desc.). IR (película) 1672, 1612, 1560, 1503, 1428, y 1337 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,89 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,52 (dd, *J* = 9,0 Hz y 2,4 Hz, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,57-7,52 (m, 2 H), 4,76 (m, 2 H), 3,70 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H), 2,54 (m, 2 H); CIMS *m/z* (intensidad rel.) 413/415 (MH⁺, 100/82). Anal. (C₁₉H₁₃BrN₂O₄) C, H, N.
- Bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etil}amina (12a). Se añadió 2,2'-diaminodietilamina (11a) (0,3 g, 2,91 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (2,17 g, 8,72 mmol) en CHCl₃ (200 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 48 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y el sólido naranja resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con cloroformo (30 mL) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12a pura (0,75 g, 46%) en forma de un sólido naranja: p.f. 240-242 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 8,11 (d, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,76 (s ancho, 4 H), 7,47 (s ancho, 4 H), 7,36 (s ancho, 4 H), 4,51 (s ancho, 4 H), 3,03 (s ancho, 4 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₃₆H₂₅N₃O₄: C, 76,72; H, 4,47; N, 7,46. Encontrado: C, 76,35; H, 4,45; N, 7,39.
- Bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)}-(6-etil,6'-propil)amina (12b). Se añadió 2-aminoetil-3-aminopropilamina (11b) (0,2 g, 1,71 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (1,06 g, 4,27 mmol) en CHCl₃ (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y el sólido naranja resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con una mezcla de cloroformo-metanol (2:8, 50 mL) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12b pura (0,72 g, 73%) en forma de un sólido naranja: p.f. 250-252 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,46-7,37 (m, 8 H), 4,69 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 2,05 (m, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 578 (MH⁺, 100); HRESIMS calc. para (C₃₇H₂₇N₃O₄)H⁺: 578,2079. Encontrado: 578,2087.
- Bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propil}amina (12c). Se añadió 3,3'-diaminodipropilamina (11c) (0,3 g, 2,29 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (1,7 g, 6,86 mmol) en CHCl₃ (200 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción brillante se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/CHCl₃ al 3% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12c pura (0,54 g) con un rendimiento del 40% en forma de un sólido naranja oscuro: p.f. 223-225 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,67 (t, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 4 H), 7,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 4 H), 2,84 (t, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 2,08 (m, 4 H); ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,54 (t, *J* = 5,8 Hz, 4 H), 7,46 (m, 4 H), 4,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 4 H), 2,80 (s ancho, 4 H), 1,99 (m, 4 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 592 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₃₈H₂₉N₃O₄•1,6 H₂O: C, 73,56; H, 5,23; N, 6,77. Encontrado: C, 73,18; H, 4,93; N, 6,47.
- Bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propil}metilamina (12d). Se añadió 3,3'-diamino-*N*-metil dipropilamina (11d) (0,10 g, 0,69 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (0,38 g, 1,52 mmol) en CHCl₃ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/CHCl₃ al 5% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12d (340 mg, 82%) en forma de un sólido rojo: p.f. 230-232 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,72-7,66 (dt, *J* = 8,3 y 2,8 Hz, 4 H), 7,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,48-7,40 (q, *J* = 7,5 Hz, 4 H), 7,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 4 H), 2,66 (t, *J* = 6,5 Hz, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 2,13-2,04 (m, 4 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 606 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₃₉H₃₁N₃O₄•0,4 CHCl₃: C, 72,42; H, 4,84; N, 6,43. Encontrado: C, 72,67; H, 5,05; N, 6,32.
- Bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)}-(6-propil,6'-butil)amina (12e). Se añadió 4-aminobutil-3-aminopropilamina (11e) (0,2 g, 1,38 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (0,75 g, 3,03 mmol) en CHCl₃ (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y el sólido naranja resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con una mezcla de

- 5 cloroformo-metanol (5:1, 50 mL) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12e pura (0,63 g, 76%) en forma de un sólido naranja: p.f. 228-230 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,70-7,65 (m, 2 H), 7,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,45-7,24 (m, 6 H), 4,61 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,55 (t, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 2,84 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,15-2,10 (m, 2 H), 2,00-1,95 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 606 (MH⁺, 100); HRESIMS calc. para (C₃₉H₃₁N₃O₄)H⁺: 606,2393. Encontrado: 606,2402.
- 10 Bis-1,3-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-(6-etil-*terc*-BOCamino)]propano (13a). Se añadió *N,N*-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina (11g) (0,10 g, 0,62 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (0,34 g, 1,37 mmol) en CHCl₃ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12g en forma de un intermedio bruto. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (0,35 mL, 2,50 mmol) y Boc₂O (0,34 g, 1,56 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, después 1-5% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13a (380 mg, 74%) en forma de un sólido naranja: p.f. 238-240 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 8,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 7,65-7,58 (m, 5 H), 7,53-7,45 (m, 2 H), 7,38-7,29 (m, 5 H), 4,63 (s ancho, 4 H), 3,62 (s ancho, 4 H), 3,32 (s ancho, 4 H), 1,90 (s ancho, 2 H), 1,41 (s, 18 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 821 (MH⁺, 10), 721 (MH⁺-Boc, 100). Anal. Calc. para C₄₉H₄₈N₄O₈: C, 71,69; H, 5,89; N, 6,82. Encontrado: C, 71,35; H, 5,99; N, 6,68.
- 15 Bis-1,2-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-(6-propil-*terc*-BOCamino)]etano (13b). Se añadió *N,N*-bis(3-aminopropil)-1,2-etanodiamina (11h) (0,16 g, 0,85 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (0,46 g, 1,87 mmol) en CHCl₃ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12h en forma de un intermedio bruto. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (0,6 mL, 4,24 mmol) y Boc₂O (0,56 g, 2,60 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, después 1-5% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13b (550 mg, 76%) en forma de un sólido naranja: p.f. 106-108 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,60 (s ancho, 2 H), 8,23 (s ancho, 2 H), 7,65 (s ancho, 2 H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 7,40-7,32 (m, 8 H), 4,48 (s ancho, 4 H), 3,45 (s ancho, 8 H), 2,12 (s ancho, 4 H), 1,44 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 835 (MH⁺, 22), 735 (MH⁺-Boc, 100). Anal. Calc. para C₅₀H₅₀N₄O₈•0,3 H₂O: C, 71,46; H, 6,07; N, 6,67. Encontrado: C, 71,15; H, 6,19; N, 6,61.
- 20 Bis-1,3-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-(6-propil-*terc*-BOCamino)]propano (13c). Se añadió *N,N*-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina (11j) (0,15 g, 0,74 mmol) a una disolución agitada del indenobenzopirano 4d (0,40 g, 1,63 mmol) en CHCl₃ (150 mL), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12j en forma de un intermedio bruto. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (0,53 mL, 3,78 mmol) y Boc₂O (0,49 g, 2,27 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, después 1-5% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13c (450 mg, 70%) en forma de un sólido naranja: p.f. 86-88 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,65 (t, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 7,40-7,31 (m, 8 H), 4,49 (s ancho, 4 H), 3,44 (s ancho, 4 H), 3,27 (t aparente, *J* = 6,2 Hz, 4 H), 2,08 (s ancho, 4 H), 1,86 (s ancho, 2 H), 1,41 (s ancho, 18 H); ESIMS *m/z* (intensidad relativa) 849 (MH⁺, 3), 749 (MH⁺-Boc, 37), 649 (MH⁺-2 x Boc, 100). Anal. Calc. para C₅₁H₅₂N₄O₈•0,5 H₂O: C, 71,39; H, 6,23; N, 6,53. Encontrado: C, 70,99; H, 6,20; N, 6,62.
- 25 Bis-1,4-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-(6-propil-*terc*-BOCamino)]butano (13d). Se añadió *N,N*-bis(3-aminopropil)-1,4-butanodiamina (11k) (0,10 g, 0,50 mmol) a una disolución agitada del indenobenzopirano 4d (0,27 g, 1,09 mmol) en CHCl₃ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 72 h, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12k en forma de un intermedio bruto. Después de permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (0,28 mL, 2,00 mmol) y Boc₂O (0,27 g, 1,25 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, y después 1-5% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13d (350 mg, 82%) en forma de un sólido naranja: p.f. 92-94 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 7,43-7,34 (m, 8 H), 4,51 (t, *J* = 8,3 Hz, 4 H), 3,44 (s ancho, 4 H), 3,28 (s ancho, 4 H), 2,11 (m, 4 H), 1,50 (s ancho, 4 H), 1,41 (s, 18 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 863 (MH⁺, 13), 763 (MH⁺-Boc, 100). Anal. Calc. para C₅₂H₅₄N₄O₈•0,9 H₂O: C, 71,04; H, 6,40; N, 6,37. Encontrado: C, 70,77; H, 6,39; N, 6,26.
- 30 Trifluoroacetato de bis[(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-(6-etil,6'-propil)amonio] (14a). Se disolvió la bisindenoisoquinolina 12b (0,5 g, 0,87 mmol) en CF₃COOH puro (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (50 mL), y el sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó adicionalmente con metanol (50 mL) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14a (0,48 g, 80%) en forma de un sólido rojo: p.f. 240-242 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s ancho, 1 H, -NH-), 8,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 8,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,83-7,75 (m, 4 H), 7,57-7,50 (m, 8 H), 4,79 (s ancho, 2 H), 4,57 (s ancho, 2 H), 3,46 (s ancho, 2 H), 3,17 (s ancho, 2 H), 2,18 (s ancho, 2 H);
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

ESIMS m/z (intensidad rel.) 578 (MH^+ - CF_3COOH , 100). Anal. Calc. para $C_{39}H_{28}N_3O_6F_3 \cdot 0,3 H_2O$: C, 67,20; H, 4,14; N, 6,03. Encontrado: C, 66,85; H, 4,12; N, 5,93.

5 Hidrocloruro de bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)}-(6-propil,6'-butil)amina (14b). Se añadió HCl 2 M en éter (6,2 mL, 2,4 mmol) a una disolución agitada de la bisindenoisoquinolina 12e (0,5 g, 0,83 mmol) en cloroformo (100 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y el sólido se lavó con cloroformo (50 mL) y metanol (50 mL) para proporcionar hidrocloruro de bisindenoisoquinolina 14b (0,44 g, 83%) en forma de un sólido naranja: p.f. 280-282 °C (desc.). 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,66 (s ancho, 1 H), 8,54 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,83-7,7 d 0 (m, 4 H), 7,58-7,40 (m, 8 H), 4,54-4,42 (m, 4 H), 3,06 (s ancho, 2 H), 2,96 (s ancho, 2 H), 2,16 (s ancho, 2 H), 1,84 (s ancho, 2 H), 1,76 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 606 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{39}H_{32}N_3O_4Cl \cdot 1,1 H_2O$: C, 70,76; H, 5,21; N, 6,35. Encontrado: C, 70,48; H, 5,12; N, 6,23.

15 Bis(trifluoroacetato) de bis-1,2-{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino}etano (14c). Se añadió *N,N*-bis(2-aminoetil)-1,2-etanodiamina (11f) (0,4 g, 2,74 mmol) a una disolución agitada del indenobenzopirano 4d (1,49 g, 6,02 mmol) en $CHCl_3$ (200 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y el sólido naranja resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con cloroformo (50 mL) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 12f (0,57 g, 69%) en forma de un sólido naranja insoluble. Se disolvió el intermedio 12f (0,5 g, 0,83 mmol) en CF_3COOH puro (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (50 mL), y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14c (0,57 g, 83%) en forma de un sólido naranja: p.f. 230-232 °C. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,97 (s ancho, 2 H), 8,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 8,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,89-7,83 (td, $J = 1,2$ y 8,3 Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 7,63-7,50 (m, 8 H), 4,83 (s ancho, 4 H), 3,52 (s ancho, 4 H), 3,32 (s ancho, 4 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 607 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{42}H_{32}N_4O_8F_6 \cdot 0,4 H_2O$: C, 59,92; H, 3,93; N, 6,66. Encontrado: C, 59,56; H, 4,04; N, 6,62.

25 Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino}propano (14d). Se disolvió la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13a (0,3 g, 0,36 mmol) en CF_3COOH puro (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14d (0,28 g, 92%) en forma de un sólido naranja: p.f. 244-246 °C. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,93 (s ancho, 2 H), 8,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 8,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,60-7,52 (m, 8 H), 4,82 (s ancho, 4 H), 3,47 (s ancho, 4 H), 3,07 (s ancho, 4 H), 1,95 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 621 (MH^+ , 100), 274 (7). Anal. Calc. para $C_{43}H_{34}F_6N_4O_8 \cdot 1,7 H_2O$: C, 58,73; H, 4,29; N, 6,37. Encontrado: C, 58,38; H, 4,32; N, 6,26.

35 Bis(trifluoroacetato) de bis-1,2-{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propilamino}etano (14e). Se disolvió la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13b (0,5 g, 0,79 mmol) en CF_3COOH puro (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (50 mL), y el sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14e (0,61 g, 90%) en forma de un sólido rojo pálido: p.f. 220-222 °C. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,84 (s ancho, 2 H), 8,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 8,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 7,85-7,77 (m, 4 H), 7,60-7,48 (m, 8 H), 4,57 (t, $J = 6,6$ Hz, 4 H), 3,23 (s ancho, 4 H), 3,18 (s ancho, 4 H), 2,16 (m, 4 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 635 (MH^+ , 61). Anal. Calc. para $C_{44}H_{36}N_4O_8F_6 \cdot 1,4 H_2O$: C, 59,51; H, 4,40; N, 6,31. Encontrado: C, 59,15; H, 4,06; N, 6,06.

45 Bis(trifluoroacetato) de bis-1,4-{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propil}piperazina (14f). Se añadió 1,4-bis(3-aminopropil)piperazina 11i (0,10 g, 0,50 mmol) a una disolución agitada del indenobenzopirano 4d (0,27 g, 1,10 mmol) en $CHCl_3$ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 60 h. Después se enfrió la mezcla de reacción y el sólido rojo resultante se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con cloroformo (50 mL) y se secó para proporcionar el intermedio 12i. Este compuesto se trató adicionalmente con CF_3COOH (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloroformo (50 mL), y el sólido resultante se filtró y se lavó con metanol-cloroformo (1:9) para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14f (430 mg, 86%) en forma de un sólido rojo: p.f. 256-258 °C. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,85-7,77 (m, 4 H), 7,58-7,48 (m, 8 H), 4,55 (s ancho, 4 H), 3,34 (s ancho, 4 H), 3,02 (s ancho, 4 H), 2,72 (s ancho, 2 H), 2,47 (s ancho, 2 H, combinado con los protones de DMSO- d_6), 2,09 (s ancho, 4 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 661 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{46}H_{38}F_6N_4O_8 \cdot 0,4 H_2O$: C, 61,66; H, 4,37; N, 6,25. Encontrado: C, 61,27; H, 4,61; N, 6,18.

60 Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propilamino}propano (14g). Se disolvió la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13c (0,3 g, 0,35 mmol) en CF_3COOH puro (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14g (0,27 g, 89%) en forma de un sólido naranja: p.f. 225-227 °C. 1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,66 (s ancho, 2 H), 8,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 8,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 7,79 (t, $J = 7,9$ Hz, 4 H), 7,59-7,48 (m, 8 H), 4,57 (s ancho, 4 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 2,96 (s ancho, 4 H), 2,15 (s ancho, 4 H), 1,87 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad relativa) 649 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{45}H_{38}F_6N_4O_8 \cdot 1,3 H_2O$: C, 60,04; H, 4,55; N, 6,22. Encontrado: C, 59,71; H, 4,41; N, 6,03.

Bis(trifluoroacetato) de bis-1,4-((5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propilamino)butano (14h). Se disolvió la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13d (0,3 g, 0,35 mmol) en CF₃COOH puro (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14h (0,28 g, 90%) en forma de un sólido naranja: p.f. 236-238 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 8,52 (s ancho, 2 H), 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,84-7,78 (m, 4 H), 7,60-7,49 (m, 8 H), 4,57 (t, *J* = 6,6 Hz, 4 H), 3,08 (s ancho, 4 H), 2,92 (s ancho, 4 H), 2,16 (m, 4 H), 1,59 (s ancho, 4 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 663 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₄₆H₄₀F₆N₄O₈•0,4 H₂O: C, 61,52; H, 4,58; N, 6,24. Encontrado: C, 61,22; H, 4,62; N, 6,09.

Tris(trifluoroacetato) de bis{(5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino-etil}amina (14i). Se añadió *N*-(2-aminoetil)-*N'*-[(2-aminoetil)aminoetil]-1,2-etanodiamina (11i) (0,20 g, 1,06 mmol) a una disolución agitada del indenobenzopirano 4d (0,58 g, 2,32 mmol) en CHCl₃ (150 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 días, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12i en forma de un intermedio bruto. Tras permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (0,86 mL, 6,13 mmol) y Boc₂O (0,89 g, 4,09 mmol) y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, después 1-3% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13e (0,61 g, 61%), que se trató además con CF₃COOH puro (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14i (0,42 g, 66%) en forma de un sólido rojo: p.f. 198-200 °C (desc.). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 8,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,85-7,76 (m, 4 H), 7,59-7,48 (m, 8 H), 4,81 (s ancho, 4 H), 3,54 (s ancho, 4 H), 3,32 (s ancho, 8 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 650 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₄₆H₃₈N₅O₁₀F₉•0,6 CH₂Cl₂NH₃: C, 53,15; H, 3,93; N, 7,45. Encontrado: C, 53,16; H, 4,27; N, 7,81.

Tetra(trifluoroacetato) de bis-1,2-((5,6-dihidro-5,11-diceto-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino-etilamino)etano (14j). Se añadió *N,N*-bis[(2-aminoetil)aminoetil]-1,2-etanodiamina (11m) (0,20 g, 0,86 mmol) a una disolución agitada de indenobenzopirano 4d (0,47 g, 1,89 mmol) en CHCl₃ (150 mL), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 días, lo que proporcionó la bisindenoisoquinolina 12m en forma de un intermedio bruto. Tras permitir que la mezcla de reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió Et₃N (1,21 mL, 8,67 mmol) y Boc₂O (0,95 g, 4,34 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/20% de EtOAc en hexano, después 1-3% de MeOH en CHCl₃) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 13f (0,62 g, 66%), que se trató además con CF₃COOH puro (30 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 14j (0,48 g, 49%) en forma de un sólido rojo: p.f. 206-208 °C (desc.). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 8,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,82-7,61 (m, 4 H), 7,59-7,51 (m, 8 H), 4,81 (s ancho, 4 H), 3,52 (s ancho, 4 H), 3,27 (s ancho, 4 H), 3,19-3,13 (s ancho, 8 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 693 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₅₀H₄₄N₆O₁₂F₁₂•0,6 H₂O: C, 51,78; H, 3,93; N, 7,25. Encontrado: C, 51,41; H, 4,17; N, 7,53.

Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-((5,6-dihidro-5,11-diceto-2,3-dimetoxi-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino)propano (14k). Se añadió *N,N*-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina (11g) (0,050 g, 0,309 mmol) a una disolución de 2,3-dimetoxibenz[*d*]indeno[1,2-*b*]pirano-5,11-diona (4a) (0,200 g, 0,649 mmol) en CHCl₃ (50 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 72 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,17 mL) y Boc₂O (0,270 g, 1,236 mmol) a la disolución, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se lavó con agua (2 x 25 mL) y NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El sólido rojo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/CHCl₃ al 3% de MeOH en CHCl₃) seguido de precipitación con CH₂Cl₂-hexano para proporcionar un sólido rosa. El sólido rosa obtenido se diluyó con ácido trifluoroacético (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se concentró, se diluyó con CHCl₃ (50 mL) y se filtró para proporcionar un sólido rojo (0,257 g, 86%): p.f. 225-228 °C. IR (KBr) 3437, 1652, 1553, 1513, 1429, 1268, 1204, y 1021 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,96 (s, 2 H), 7,72-7,69 (s ancho, 2 H), 7,52-7,43 (m, 8 H), 4,71 (s ancho, 4 H), 3,92 (s, 6 H), 3,81 (s, 6 H), 3,06 (s ancho, 4 H), 1,99 (s ancho, 2 H); ESIMS *m/z* (intensidad rel.) 741 (MH⁺, 100). Anal. Calc. para C₄₇H₄₂F₆N₄O₁₂•4 H₂O: C, 54,23; H, 54,83; N, 5,38. Encontrado: C, 54,63; H, 4,49; N, 5,47.

Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-((5,6-dihidro-5,11-diceto-2,3-dimetoxi-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propilamino)propano (14l). Se añadió *N,N*-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina (11j) (0,058 g, 0,309 mmol) a una disolución de indenobenzopirano 4a (0,200 g, 0,649 mmol) en CHCl₃ (50 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 72 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,17 mL) y Boc₂O (0,270 g, 1,236 mmol) a la disolución, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se lavó con agua (2 x 25 mL) y NaCl sat. (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El sólido naranja bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (SiO₂/CHCl₃ al 3% de MeOH en CHCl₃) seguido de precipitación con EtOAc para proporcionar un sólido naranja. El sólido naranja obtenido se diluyó con ácido trifluoroacético (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se concentró, se diluyó con CHCl₃ (50 mL) y se filtró para proporcionar un sólido rojo (0,221 g, 72%): p.f. 273-276 °C (desc.). IR (KBr) 3436, 1639, 1553, 1512, 1478, 1429, 1267, 1184, y 1022 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,43 (s ancho, 4 H), 8,00 (s, 2 H), 7,76 (d, *J* = 7,58 Hz, 2 H), 7,59-7,45 (m, 8 H), 4,56 (s ancho, 4 H), 3,93 (s, 6 H), 3,85 (s, 6 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 2,98 (s ancho, 4 H), 2,15 (s

ancho, 4 H), 1,86 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 769 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{49}H_{46}F_6N_4O_{12} \cdot 6 H_2O$: C, 53,26; H, 5,29; N, 5,07. Encontrado: C, 52,88; H, 4,96; N, 5,21.

Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-3-nitro-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-etilamino]propano (14m). Se añadió *N,N*-bis(2-aminoetil)-1,3-propanodiamina (11g) (0,056 g, 0,349 mmol) a una disolución del indenobenzopirano 4c (0,225 g, 0,767 mmol) en $CHCl_3$ (50 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 72 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,19 mL) y Boc_2O (0,305 g, 1,396 mmol) a la disolución, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se lavó con agua (2 x 30 mL) y NaCl sat. (30 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El sólido naranja bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida ($SiO_2/CHCl_3$ al 3% de MeOH en $CHCl_3$) para proporcionar un sólido naranja. El sólido naranja se diluyó con ácido trifluoroacético (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La disolución se concentró, se diluyó con $CHCl_3$ (50 mL) y se filtró para proporcionar un sólido naranja (0,221 g, 67%): p.f. 227-230 °C (desc.). IR (KBr) 3433, 3087, 3022, 2819, 1679, 1615, 1560, 1505, 1429, 1138, y 1200 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,90 (s ancho, 4 H), 8,79 (d, $J = 9,14$ Hz, 2 H), 8,66 (d, $J = 9,07$ Hz, 2 H), 7,93 (d, $J = 6,54$ Hz, 2 H), 7,74 (d, $J = 7,17$ Hz, 2 H), 7,67 (m, 4 H), 4,87 (s ancho, 4 H), 3,49 (s ancho, 4 H), 3,09 (s ancho, 4 H), 1,91 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 711 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{43}H_{32}F_6N_6O_{12} \cdot 0,5 H_2O$: C, 54,49; H, 3,51; N, 8,87. Encontrado: C, 54,24; H, 3,80; N, 8,86.

Bis(trifluoroacetato) de bis-1,3-[(5,6-dihidro-5,11-diceto-3-nitro-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-6-propilamino]propano (14n). Se añadió *N,N*-bis(3-aminopropil)-1,3-propanodiamina (11j) (0,064 g, 0,341 mmol) a una disolución de indenobenzopirano 4c (0,200 g, 0,682 mmol) en $CHCl_3$ (75 mL). La disolución se calentó a reflujo durante 72 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,19 mL) y Boc_2O (0,298 g, 1,364 mmol) a la disolución, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se lavó con agua (2 x 30 mL) y NaCl sat. (30 mL), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. El sólido naranja bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida ($SiO_2/CHCl_3$ al 3% de MeOH en $CHCl_3$) para proporcionar un sólido naranja. El sólido naranja obtenido se diluyó con ácido trifluoroacético (40 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se concentró, se diluyó con $CHCl_3$ (50 mL) y se filtró para proporcionar un sólido naranja (0,206 g, 62%): p.f. 220-223 °C. IR (KBr) 1678, 1614, 1505, 1339, 1203, y 1132 cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 2 H), 8,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 8,63 (s ancho, 2 H), 8,60 (dd, $J = 9,0$ Hz y 2,5 Hz, 2 H), 7,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 7,70-7,61 (m, 6 H), 4,64 (t, $J = 5,9$ Hz, 4 H), 3,15 (s ancho, 4 H), 2,98 (s ancho, 4 H), 2,19 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 739 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{45}H_{36}F_6N_6O_{12} \cdot 3 H_2O$: C, 52,95; H, 4,15; N, 8,23. Encontrado: C, 53,33; H, 4,32; N, 8,60.

1,3-[(3-*tert*-Butiloxicarbonilamino-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-{5',6'-dihidro-6'-[(3-*tert*-butiloxicarbonilamino)-1'-propil]-5',11'-dioxo-11'*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin}]propano (16a). Se añadió lentamente NaOH 5 M (ac.) a una disolución de hidrocloreuro de indenoisoquinolina A (1,0 g, 1,58 mmol) en una disolución agua-cloroformo (2:1, 250 mL), que se preparó según Nagarajan, M.; Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indenoisoquinoline Topoisomerase I Inhibitors Featuring Polyamine Side Chains on the Lactam Nitrogen. *J Med. Chem.* 2003, 46, 5712-5724. A un pH de 7-8, se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), NaCl sat. (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. Se añadió el indenobenzopirano 4d (0,43 g, 1,74 mmol) a una disolución de la indenoisoquinolina triamina A bruta (0,70 g, 1,34 mmol) en cloroformo (200 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 días. La mezcla de reacción que contuvo la bisindenoisoquinolina 15a bruta asimétrica se enfrió a temperatura ambiente, se añadió Et_3N (0,93 mL, 6,64 mmol) y Boc_2O (0,87 g, 3,98 mmol), y la disolución se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía en columna rápida ($SiO_2/20\%$ de EtOAc en hexano, después 1-3% de MeOH en $CHCl_3$) para proporcionar la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 16a (0,72 g, 48%) en forma de un sólido púrpura: p.f. 120-122 °C. 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42-7,34 (m, 5 H), 6,99 (s, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 4,49 (s ancho, 2 H), 4,40 (s ancho, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 3,29 (s ancho, 4 H), 2,10 (s ancho, 4 H), 1,87 (m, 2 H), 1,42 (s, 18 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 953 (MH^+ , 30), 853 (MH^+ - Boc, 100). Anal. Calc. para $C_{54}H_{56}N_4O_{12} \cdot 0,9 CHCl_3$: C, 62,18; H, 5,41; N, 5,28. Encontrado: C, 62,08; H, 5,36; N, 5,15.

Bis(trifluoroacetato) de 1,3-[(3-amino-1-propil)-5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-5,11-dioxo-11*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin)-{5',6'-Dihidro-6'-[(3-amino-1'-propil)-5',11'-dioxo-11'*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin}]propano (17a). Se disolvió la bisindenoisoquinolina Boc-prottegida 16a (0,55 g, 0,58 mmol) en CF_3COOH puro (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se diluyó con cloroformo (50 mL) y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para proporcionar la bisindenoisoquinolina 17a (0,43 g, 76%) en forma de un sólido naranja: p.f. 218-220 °C. 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 8,65 (s ancho, 2 H), 8,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 r H), 7,80-7,75 (m, 3 H), 7,55-7,50 (m, 4 H), 7,39 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,18 (s, 2 H), 4,55 (s ancho, 2 H), 4,45 (s ancho, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,07-2,98 (s ancho, 8 H), 2,14 (s ancho, 4 H), 1,89 (s ancho, 2 H); ESIMS m/z (intensidad rel.) 753 (MH^+ , 100). Anal. Calc. para $C_{48}H_{42}N_4O_{12}F_6 \cdot 3,1 H_2O$: C, 55,61; H, 4,69; N, 5,40. Encontrado: C, 55,24; H, 4,36; N, 5,36.

60

Ejemplos de métodos

5 Cribado COMPARE. Los compuestos descritos en la presente memoria se examinaron por su actividad antiproliferativa hacia las líneas de células cancerosas humanas del cribado del Instituto Nacional del Cáncer (cribado COMPARE), en las que se determinó la actividad de cada compuesto con aproximadamente 55 líneas diferentes de células cancerosas de diversos orígenes tumorales. Los valores de GI50 (es decir, la concentración que provoca un 50% de inhibición del crecimiento) obtenidos con las líneas de células seleccionadas, junto con los valores del punto medio de la gráfica media (MGM), se resumen en la Tabla 1 y la Tabla 2, y proporcionan un medio de comparación de la actividad antiproliferativa de los compuestos descritos en la presente memoria con los de otros compuestos, que incluyen camptotecina (S-1), oracina (S-2), y/o 5,6-dihidro-6-(3-amino-1-propil)-5,11-dioxo-11 H-indeno[1,2,c]isoquinolina (S-3). El MGM se basa en un cálculo de la GI50 media para todas las líneas de células ensayadas (aproximadamente 55), en las que los valores de GI50 por debajo y por encima del intervalo de ensayo (10^{-8} a 10^{-4} molar) se consideran como las concentraciones de fármaco mínima (10^{-8} molar) y máxima (10^{-4} molar) usadas en el ensayo de cribado. Por lo tanto, el valor de MGM representa un cálculo global de la toxicidad del compuesto en numerosas líneas celulares. Los resultados de los experimentos de escisión del ADN por la topoisomerasa I se expresan de manera semicuantitativa y proporcionan un medio de comparación con la actividad biológica de otros compuestos, que incluyen camptotecina (S-1) (++++), oracina (S-2) (+), y/o 5,6-dihidro-6-(3-amino-1-propil)-5,11-dioxo-11H-indeno[1,2,c]isoquinolina (S-3).

20 Actividad con Fibras Huecas. Varios de los análogos de indenoisoquinolina más activos (5p, 5q, 5s, 5v, y 5w) y varios de los análogos de bisindenoisoquinolina más activos (14d, 14g, 14h, y 14i) se estudiaron como agentes antineoplásicos en un modelo animal *in vivo* en el que se implantaron "fibras huecas" de poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF) que contenían cultivos de diversas células cancerosas de manera intraperitoneal (IP) y subcutánea (SC) en ratones atímicos, y se administraron los compuestos mediante la vía IP. Se determinó el efecto de los compuestos sobre la reducción de la masa de células cancerosas viables en comparación con el de los controles. Cada compuesto se ensayó en el ensayo de fibras huecas frente a un panel de doce líneas de células tumorales humanas como se describió previamente; véase, Hollingshead, M.; Plowman, J.; Alley, M.; Mayo, J.; Sausville, E., The Hollow Fiber Assay. Contrib. Oncol. 1999, 54, 109-120; y Plowman, J.; Camalier, R.; Alley, M.; Sausville, E.; Schepartz, S. Contrib. Oncol. 1999, 54, 121-135. Los compuestos se solubilizaron en un 10% de DMSO en solución salina/Tween-80[®] y se administraron de manera intraperitoneal una vez al día para un total de cuatro dosis a uno de dos niveles de dosis. Las dos dosis se seleccionaron basándose en estudios de toxicidad de dosis individuales para cada derivado. Se asignó una puntuación de 2 cada vez que el compuesto produjo una reducción del 50% o más de la masa de células viables en comparación con los controles tratados con vehículo. La puntuación para cada compuesto se sumó para las fibras intraperitoneales y las fibras subcutáneas para proporcionar la puntuación total para cada derivado como se muestra en la Tabla 3 y la Tabla 4. Para fines comparativos, se proporciona la puntuación para el fármaco antineoplásico paclitaxel usado clínicamente.

35 Inducción de la escisión del ADN. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden examinar por la inducción de la escisión del ADN en el fragmento *PvuII/HindIII* marcado en el extremo 3' del ADN del fagémido pBluescript SK(-) en presencia de top1 (véase, Kohlhagen et al. "Protein-Linked DNA Strand Breaks Induced by NSC 314622, a Novel Noncamptothecin Topoisomerase I Poison," Mol. Pharmacol. 1998, 54, 50-58). Los patrones de escisión para los compuestos descritos en la presente memoria se pueden determinar, junto con los de los compuestos comparativos NSC 314622 (A) (véase, Kohlhagen et al., "Protein-Linked DNA Strand Breaks Induced by NSC 314622, a Novel Noncamptothecin Topoisomerase I Poison," Mol. Pharmacol. 1998, 54, 50-58), camptotecina (B, CPT), y NSC 706744 (C, MJ-III-65) (véase, Cushman et al., "Synthesis of New Indeno[1,2-c]isoquinolines: Cytotoxic Non-Camptothecin Topoisomerase I Inhibitors," J. Med. Chem. 2000, 43, 3688-3698 y Antony et al., "Differential Induction of Topoisomerase I-DNA Cleavage Complexes by the Indenoisoquinoline MJ-III-65 (NSC 706744) and Camptothecin: Base Sequence Analysis and Activity against Camptothecin-Resistant Topoisomerase I," Cancer Res. 2003, 63, 7428-7435).

50 Reacciones de Escisión del ADN Mediadas por Topoisomerasa I con el Uso de ADN Plasmídico de 161 PB Marcado en el Extremo 3'. El fragmento de 161 pb de ADN del fagémido pBluescript SK(-) (Stratagene, La Jolla, CA) se escinde con la endonucleasa de restricción *Pvu II* y *Hind III* (New England Biolabs, Beverly, MA) en el tampón NE 2 suministrado (reacciones de 10 μ L) durante 1 h a 37 °C, se separa mediante electroforesis en un gel de agarosa del 1% hecho en tampón TBE 1X. El fragmento de 161 pb se eluye de la porción de gel (Centrilutor de Amicon) y se concentra en un concentrador centrífugo Centricon 50 (Amicon, Beverly, MA). Se marca el extremo 3' de aproximadamente 200 ng del fragmento en el sitio *Hind III* mediante una reacción de relleno con [alfa-³²P]-dCTP y dATP, dGTP, y dTTP 0,5 mM, en tampón React 2 (Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl 100 mM, NaCl 50 mM) con 0,5 unidades de ADN polimerasa I (fragmento Klenow). Las reacciones de marcaje van seguidas por la extracción con fenol-cloroformo y la precipitación con etanol. El fragmento de ADN de 161 pb marcado en el extremo 3' resultante se resuspende en agua. Se incuban alícuotas (aproximadamente 50.000 dpm/reacción) con topoisomerasa I a 30 °C durante 15 min en presencia de los compuestos descritos en la presente memoria. Las reacciones se terminan añadiendo un 0,5% de SDS. Tras la precipitación con etanol, las muestras se resuspenden en tampón de carga (80% de formamida, hidróxido sódico 10 mM, EDTA sódico 1 mM, 0,1 % de xileno cianol, y 0,1% de azul de bromofenol, pH 8,0), y se separan en un gel desnaturizante (16% de poli(acrilamida, urea 7 M) utilizado a 51 °C. El gel se seca y se visualiza mediante el uso de un Phosphorimager y del programa informático ImageQuant (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA).

Ensayos de Escisión del ADN Mediada por la Topoisomerasa II con el Uso de ADN de C-myc Humano Marcado en el Extremo 5'. Un fragmento de ADN de 403 pares de bases del gen c-myc humano de la unión entre el primer intrón y el primer exón se prepara mediante PCR entre las posiciones 2671 y 3073 mediante el uso de un oligonucleótido cebador directo y un oligonucleótido cebador inverso, como describió Cushman et al. en la patente de EE.UU. n° 6.509.344. El marcaje de extremos individuales de estos fragmentos de ADN se obtiene mediante el marcaje del extremo 5' del oligonucleótido cebador adecuado. Se usan aproximadamente 0,1 µg del ADN de c-myc humano que se ha sometido a restricción mediante XhoI y XbaI como molde para la PCR. Los fragmentos de ADN marcado en el extremo 5' se equilibran con o sin un fármaco en un 1% de sulfóxido de dimetilo, Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, ditiotreitolo 2 mM, Na₂EDTA 0,1 mM, ATP 1 mM, y 15 µg/mL de albúmina de suero bovino durante 5 min antes de la adición de topoisomerasa II humana purificada (40-70 ng) en un volumen de reacción final de 10 µL. Las reacciones se llevan a cabo a 37 °C durante 30 min y a continuación se paran añadiendo un 1% de dodecil sulfato sódico (SDS) y 0,4 mg/mL de proteinasa K (concentraciones finales), seguido de una incubación adicional a 50 °C durante 30 min. Las muestras se precipitan con etanol antes de la separación de los fragmentos escindidos mediante topoisomerasa II en geles de poliacrilamida desnaturalizantes. Los geles de secuenciación se hacen de un 7% de poliacrilamida en tampón IX TBE (Tris borato 90 mM, EDTA 2 mM, pH 8,3). La electroforesis se lleva a cabo a 2500 V (60 W) durante 2-5 h. Los geles se secan y se visualizaron mediante el uso de un Phosphoimager y el programa informático ImageQuant.

Análisis Semicuantitativo de la Escisión del ADN. Uno de los productos de escisión más abundantes (véase, Antony et al., "Differential Induction of Topoisomerase I-DNA Cleavage Complexes by the Indenoisoquinoline MJ-III-65 (NSC 706744) and Camptothecin: Base Sequence Analysis and Activity against Camptothecin-Resistant Topoisomerase I," Cancer Res. 2003, 63, 7428-7435) se elige para la semicuantificación mediante el uso de ImageQuant TL v2003.3. La corrección de línea base elástica se aplica con una sensibilidad de detección de bandas ajustada a 90. En el caso de los compuestos descritos en la presente memoria, el valor de densidad absoluta para la banda que corresponde al producto anterior se compara con el valor para el NSC 314622 (A). La proporción de la densidad de bandas observada para los compuestos descritos en la presente memoria respecto de la banda NSC 314622 se multiplica por 100 para obtener los porcentajes. Las asignaciones se llevan a cabo como sigue: 0-25%, 0; 25-75%, +; 75-175%, ++; 175-325%, +++; camptotecina ++++.

Ensayo de desenrollamiento del ADN de SV40. Las mezclas de reacción (volumen final de 10 µL) contienen 0,3 µg de ADN de SV40 superenrollado en tampón de reacción (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 0,1 mM, 15 µg/mL de albúmina de suero bovino) y 10 unidades de topoisomerasa I purificada de timo de ternero. Las reacciones se llevan a cabo a 37 °C durante 30 min y se terminan mediante la adición de un 0,5% de SDS, y después se añaden 1,1 µL de tampón de carga 10X (20% de Ficol 400, Na₂EDTA 0,1 M de pH 8, 1,0% de SDS, 0,25% de Azul de Bromofenol) y las mezclas de reacción se cargan en un gel de agarosa del 1% hecho en tampón TBE 1X. Tras la electroforesis, las bandas de ADN se tiñen en 10 µg/mL de bromuro de etidio y se visualizan mediante transiluminación con luz UV (300 nm).

Los detalles adicionales con respecto al estudio biológico de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden hallar en el documento PCT/US2005/008491 pendiente junto con la presente.

Tabla 1. Citotoxicidades y Actividades Inhibitorias de Topoisomerasa I de los Análogos de Indenoisoquinolina.

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a													Escisión Top 1 ^c		
	pulmón	colón	SNC	melanoma	ovárico	renal	próstata	mama	MGM ^b	MDA-MB-435	DU-145	SN12C	MDA-MB-435			
S-1	0,01	0,03	0,01	0,01	0,22	0,02	0,01	0,04	0,0405 ± 0,0187					0,04	0,0405 ± 0,0187	++++
S-2	1,62	1,12	1,65	1,42	3,85	0,95	1,28	2,56	1,90 ± 0,80					2,56	1,90 ± 0,80	+
4a	NE	100	100	100	100	100	100	100	100					100	100	++
4b	53,7	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100					>100	57,5	++
4c	18,20	47,9	>100	25,1	>100	>100	>100	>100	>100					>100	64,6	0/+
4d	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100					>100	>100	0
5a	NE	2,45	6,17	6,61	5,89	11,0	4,47	7,08	6,17					7,08	6,17	++
5b	<0,010	<0,010	2,69	0,30	2,63	0,023	2,04	3,02	0,525					3,02	0,525	0/+
5c	5,62	6,46	NE	7,08	25,7	4,17	5,62	>100	9,77					>100	9,77	+++
5d	1,74	0,58	1,86	0,51	1,70	0,91	1,32	2,82	1,86					2,82	1,86	+++
5h	89,1	60,3	>100	56,2	>100	>100	>100	>100	741					>100	741	+++
5i	52,50	>100	NE	83,2	>100	58,9	61,7	>100	74,1					>100	74,1	++++
5j	>100	36,3	85,1	29,5	81,3	93,3	>100	>100	30,7					>100	30,7	++++
5e	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,014	0,033					0,014	0,033	+++
5f	0,19	0,274	0,016	0,012	0,864	0,015	0,017	2,17	0,370 ± 0,28					2,17	0,370 ± 0,28	++++
5g	2,69	1,41	2,34	0,79	1,66	1,66	1,41	2,75	1,86					2,75	1,86	+++++
5l	<0,010	<0,010	0,037	<0,010	0,085	<0,010	<0,010	0,020	0,079 ± 0,023					0,020	0,079 ± 0,023	++++
5m	0,447	1,99	0,398	0,269	56,2	0,316	0,363	7,08	2,16 ± 0,24					7,08	2,16 ± 0,24	++
5n	0,079	1,91	0,288	<0,010	61,7	0,085	0,085	>100	3,55					>100	3,55	+++
5o	<0,010	<0,010	<0,010	0,014	0,041	<0,010	<0,010	<0,010	0,112 ± 0,066					<0,010	0,112 ± 0,066	++++
5p	<0,005	0,575	<0,005	1,20	2,04	0,091	0,015	4,57	0,382 ± 0,119					4,57	0,382 ± 0,119	++

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a													Escisión Top 1 ^c
	pulmón	colón	SNC	melanoma	ovárico	renal	próstata	mama	MGM ^b					
	HOP-62	HCT-116	SF-539	UACC-62	OVCAR-3	SN12C	DU-145	MDA-MB-435						
5q	1,78	1,15	0,040	0,030	74,1	0,813	0,155	30,7					4,64 ± 1,25	++++
5r	26,3	72,4	18,2	37,2	34,7	NE	>100	>100					50,1	++
5s	<0,005	<0,005	<0,005	5,01	5,75	0,126	<0,005	0,977					0,243 ± 0,088	+++
5t	18,2	1,48	17,8	15,1	15,1	11,5	10,7	>100					12,0	+
5u	0,427	0,120	0,100	1,29	0,832	0,257	0,182	1,74					0,766 ± 0,254	+
5v	<0,005	0,214	0,145	0,457	5,01	0,145	0,081	2,63					0,715 ± 0,335	+++
5w	9,77	2,34	1,44	1,23	15,1	>100	0,275	>100					7,86 ± 0,27	++
5x	<0,005	<0,005	0,550	0,162	0,525	1,48	0,603	1,95					1,27 ± 0,84	+++
5z	24,5	>50,1	28,2	>50,1	>50,1	>50,1	>50,1	>50,1					39,8	0
5af	NE	17,4	20,9	20,0	33,9	74,1	31,6	81,3					12,50	0
5ag	10,7	25,7	8,71	15,5		>50,1	>50,1	>50,1					19,9	0
5ah	24,5	NE	17,8	17,4	28,8	77,6	>100	>100					50,1	-
5ai	28,8	60,3	42,7	19,8	>100	>100	97,7	>100					52,5	0
5aj	20,9	35,5	29,5	24,0	70,8	>100	91,2	>100					42,6 ± 5,35	-
5ak	32,4	>100	20,4	27,5	>100	>100	91,2	>100					51,3	-
5al	0,620	0,270	0,210	0,920	0,710	0,490	0,760	0,920					0,530 ± 0,320	+++
5am	0,200	0,180	0,25	0,26	1,38	0,160	0,22	0,78					0,32 ± 0,23	+++
5an	0,08	0,10	0,10	0,05	0,52	0,04	0,01	0,84					0,16 ± 0,01	+++
5ao	0,288	0,200	0,871	1,35	0,708	0,398	0,347	1,35					0,471 ± 0,054	0
5ap	1,29	0,912	1,23	1,62	2,00	1,32	0,603	2,04					1,32	++
5aq	1,20	1,26	1,78	2,00	1,70	1,66	0,832	2,24					1,66 ± 0,155	0
5ar	2,14	1,66	2,82	3,80	3,47	3,47	3,39	5,62					3,71	+

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a													Escisión Top 1 ^c
	pulmón	colon	SNC	melanoma	ovárico	renal	próstata	mama	MGM ^b					
	HOP-62	HCT-116	SF-539	UACC-62	OVCAR-3	SN12C	DU-145	MDA-MB-435						
5as	6,76	6,46	9,77	9,33	9,55	8,51	6,03	9,55	8,13					0
5at	4,79	2,75	1,82	13,8	10,7	3,31	3,47	11,7	5,50					0
5au	2,19	1,91	2,04	1,70	2,09	2,00	4,57	11,0	5,13					+
5av	17,0	NE	18,2	14,8	17,8	13,5	19,1	19,5	18,2					0/+
5aw	11,2	NE	12,3	10,7	13,8	28,2	13,5	3,09	15,1					0
5ax	7,59	NE	6,76	8,71	13,8	13,8	13,8	42,7	11,5					+++
5ay	21,4	NE	17,4	27,5	>100	77,6	74,1	5,13	53,7					0
5az	28,8	NE	27,5	89,1	>100	>100	81,3	4,57	44,7					0
5ba	0,295	0,794	0,027	<0,010	3,39	<0,010	0,036	3,24	0,178 ± 0,012					++++
5bb	NE	3,47	>100	>100	>100	>100	>100	>100	40,0					0
5bc	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE					+++
5bd	NE	0,046	0,058	0,148	3,02	0,309	0,034	1,48	0,328 ± 0,046					++++
5bf	33,9	26,9	44,7	75,9	52,5	>100	61,7	64,6	38,9					+++
5bg	<0,010	<0,010	0,038	NE	0,028	<0,010	0,014	0,059	0,048 ± 0,024					+
5bh	7,59	4,90	NE	19,5	7,94	25,1	29,5	7,76	12,3					0
5bi	0,021	0,038	0,095	0,380	NE	0,309	0,085	1,23	0,632 ± 0,029					+++
5bj	<0,010	<0,010	NE	<0,010	<0,010	<0,010	NE	<0,010	0,014 ± 0,001					ND
5bk	1,41	1,26	1,95	1,58	2,69	4,07	2,29	4,68	2,70 ± 0,125					+
5bl	0,031	0,027	>100	0,200	1,35	0,229	>100	1,07	0,296 ± 0,067					ND
5bm	<0,010	NE	<0,010	<0,010	<0,010	0,012	<0,010	<0,010	0,016					++++
5bn	0,026	0,044	0,112	0,550	0,417	0,158	0,055	0,389	0,124 ± 0,014					0
5bo	0,195	NE	0,550	0,178	0,550	0,269	0,174	0,490	0,339					ND

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a										Escisión Top 1 ^c	
	pulmón	colon	SNC	melanoma	ovárico	renal	próstata	mama	MGM ^b			
5bp	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,028	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,020 ± 0,001		ND
5bq	0,078	0,102	0,240	1,00	0,427	0,245	0,257	0,617	0,300 ± 0,072		0	
5br	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,020	<0,010	<0,010	<0,010	0,019 ± 0,004			ND
5bs	0,056	0,110	0,178	0,071	1,66	0,676	0,204	0,646	0,416 ± 0,134			+++

^a Los valores de GI50 de citotoxicidad son las concentraciones que corresponden a un 50% de inhibición del crecimiento. ^b Punto medio de la gráfica media para la inhibición del crecimiento de todas las líneas de células cancerosas humanas ensayadas con éxito. ^c Los compuestos se ensayaron a concentraciones que oscilaron hasta 10 μM . La actividad de los compuestos para producir la escisión del ADN mediada por top 1 se expresó de manera semicuantitativa como sigue: +: actividad débil; ++ y +++: actividad moderada; ++++: actividad similar a camptotecina 1 μM ; +++++: actividad mayor que camptotecina 1 μM . NE: No Ensayado; ND: No Disponible S-1 = camptotecina S-2 = oracina

Tabla 2. Citotoxicidades y Actividades Inhibitorias de Topoisomerasa I de los Análogos de Bis-Indenoisoquinolina.

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a														Escisión Top 1 ^c
	pulmón HOP-62	colon HCT-116	SNC SF-539	melanoma UACC-62	ovárico OVCAR-3	renal SN12C	próstata DU-145	mama MDA-MB-435	MGM ^b						
S-3	0,20	0,18	0,25	0,26	1,38	0,16	0,22	0,78	0,32 ± 0,23						+++
S-1	0,01	0,03	0,01	0,01	0,22	0,02	0,01	0,04	0,0405 ± 0,0187						++++
12a	>25,1	>25,1	>25,1	>25,1	>25,1	>25,1	>25,1	>25,1	18,2						+
12c	0,794	0,550	3,63	6,61	2,95	1,55	1,00	8,91	4,28 ± 1,89						+
12d	NE	NE	1,12	2,00	1,20	0,589	NE	1,55	0,934 ± 0,476						++
13a	22,4	22,9	>50,1	>50,1	21,4	>50,1	>50,1	>50,1	33,9						0
13b	20,0	14,1	>50,1	20,7	13,2	39,8	>50,1	>50,1	28,2						0
13d	11,0	1,91	8,13	93,3	69,2	36,3	47,9	69,2	35,5						++
14a	0,977	1,05	14,5	5,01	8,91	11,0	1,91	2,24	5,25						+
14b	0,028	0,056	NE	0,513	0,372	0,132	0,288	0,562	0,357 ± 0,087						+
14c	0,032	0,029	NE	0,331	1,66	0,178	0,182	1,66	0,427 ± 0,01						+
14d	0,339	<0,005	0,155	0,182	0,093	<0,005	0,079	0,024	0,122 ± 0,064						++++
14e	<0,010	<0,010	NE	0,052	1,02	<0,010	<0,010	0,933	0,152 ± 0,062						++++
14f	12,9	35,5	>100	>100	>100	15,5	24,0	>100	44,8 ± 2,05						0
14g	<0,010	<0,010	0,011	0,042	0,074	<0,010	NE	0,107	0,394 ± 0,33						++++
14h	0,525	<0,005	0,251	0,562	0,135	<0,005	0,234	0,676	0,225 ± 0,084						+++
14i	0,048	0,112	0,275	0,269	1,15	0,017	0,331	1,00	0,474 ± 0,143						+++
14j	0,977	0,200	0,012	NE	0,032	NE	0,085	0,126	0,262 ± 0,100						++
14k	0,068	0,045	0,170	1,23	0,269	0,028	0,209	0,813	0,562						++
14l	1,51	0,331	4,17	4,27	9,55	0,240	19,5	3,98	6,03						++
14m	0,631	0,044	0,324	0,603	0,245	0,123	0,813	0,437	0,354 ± 0,184						++

Comp.	citotoxicidad (GI50 en μM) ^a										Escisión Top 1 ^c	
	pulmón	colon	SNC	melanoma	ovárico	renal	próstata	mama	MGM ^b	MDA-MB-435		
14n	HOP-62	HCT-116	SF-539	UACC-62	OVCAR-3	SN12C	DU-145	MDA-MB-435	MGM ^b			0
	3,02	1,45	1,17	1,78	2,29	1,17	0,912	3,89	1,50 ± 0,24			
A ^d	NE	43	>100	44	0,88	33	>100	68	58,9			++
16a	>100	>100	NE	>100	NE	>100	NE	>100	68,0			0
17a	0,191	0,022	<0,010	NE	<0,010	NE	<0,010	0,155	0,046 ± 0,010			+

^a Los valores de GI50 de citotoxicidad son las concentraciones que corresponden a un 50% de inhibición del crecimiento. ^b Punto medio de la gráfica media para la inhibición del crecimiento de todas las líneas de células cancerosas humanas ensayadas con éxito. ^c Los compuestos se ensayaron a concentraciones que oscilaron hasta 10 μM . La actividad de los compuestos para producir la escisión del ADN mediada por top1 se expresó de manera semi-cuantitativa como sigue: + y ++: actividad débil; +++: actividad similar al compuesto S-3; ++++: actividad similar a camptotecina 1 μM ; NE: No Ensayado. S-1 = 5,6-dihidro-6-(3-amino-1-propil)-5,11-dioxo-11 H-indeno[1,2-c]isoquinolina (NSC 725671). ^d A = 5,6-dihidro-2,3-dimetoxi-8,9-metilendioxi-6-(3-aminopropilamino-1-propil)-5,11-dioxo-11 H-indeno[1,2-c]isoquinolina

Tabla 3. Actividades con Fibras Huecas de los Análogos de Indenoisoquinolina.

Compuesto	Puntuación IP ^a	Puntuación SC ^a	Puntuación total	Destrucción celular ^b
5p	16	2	18	N
5q	4	2	6	N
5s	6	0	6	N
5v	12	2	14	N
5w	8	0	8	N
Paclitaxel	24	8	32	Y

^aLas puntuaciones IP y SC enumeradas son las sumas de todas las puntuaciones IP y SC para cada compuesto.

^bUna destrucción neta de células en uno o más sitios de implante se indica con una Y.

5 Tabla 4. Actividades con Fibras Huecas de los Análogos de *Bis*-Indenoisoquinolina.

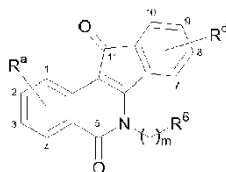
Compuesto	Puntuación IP ^a	Puntuación SC ^a	Puntuación total	Destrucción celular ^b
14d	2	4	6	N
14g	26	6	32	N
14h	12	4	16	N
14i	10	6	16	N
Paclitaxel	24	8	32	Y

^aLas puntuaciones IP y SC enumeradas son las sumas de todas las puntuaciones IP y SC para cada compuesto.

^bUna destrucción neta de células en uno o más sitios de implante se indica con una Y.

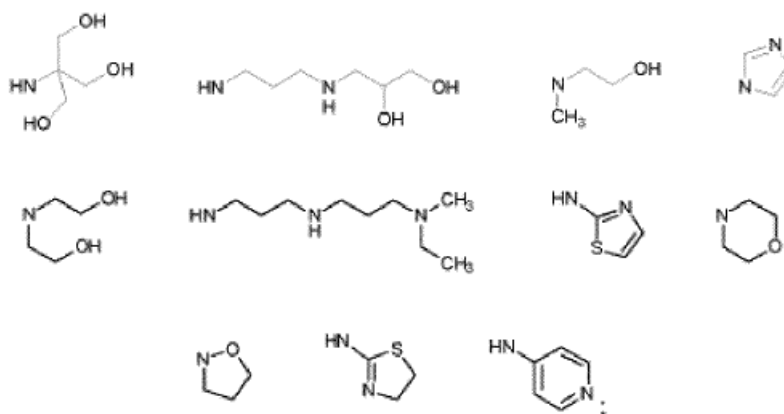
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

5 R⁶ se selecciona de las fórmulas



m es 2, 3, o 4;

10 R^a representa uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente; o R^a representa al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquilendioxi; o R^a representa uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, hidroxilamino, alcoxilamino, y ciano; y

15 R^d representa 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo y ácido sulfónico; o R^d representa 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo y ácido sulfónico; y

20 en el que cada uno de alquilo y heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y combinaciones de los mismos.

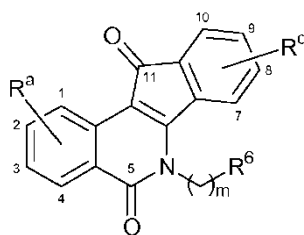
25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^d representa uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxi sustituido opcionalmente; o R^d representa al menos dos sustituyentes adyacentes considerados en conjunto para formar alquilendioxi; o R^d representa uno o más sustituyentes seleccionados de halo, amino, alquilo y dialquilamino, nitroso, nitro, y ciano.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^a y/o R^d incluye uno o más grupos alcoxi.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^a y/o R^d incluye un grupo alquilendioxi.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que m es 3.

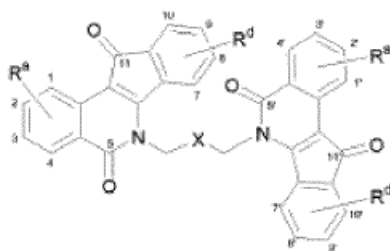
30 6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de un compuesto de fórmula



en la que R^a, R^d, m, y R⁶ son como se definen en la tabla siguiente:

Compuesto	R ^a	R ^d	m	R ⁶
5e	2,3-(MeO) ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5f	3-NO ₂	H	3	imidazol-1-ilo
5i	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	imidazol-1-ilo
5o	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	tiazol-2-ilamino
5q	2,3-(MeO) ₂	8,9-(OCH ₂ O)	3	morfolin-4-ilo
5bi	3-NO ₂	H	3	morfolin-4-ilo
5bj	3-NO ₂	9-MeO	3	morfolin-4-ilo
5br	3-NO ₂	9-MeO	3	imidazol-1-ilo

7. Un compuesto de la fórmula



5

y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

X es un espaciador divalente que comprende uno o más radicales divalentes seleccionados de -(CR¹R²)-, -(NR¹)- y -O-, en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, alquilo, y acilo, con tal de que el espaciador divalente no incluya el radical divalente -O-O-;

10 R^a y R^{a'} representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^a y R^{a'} representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido

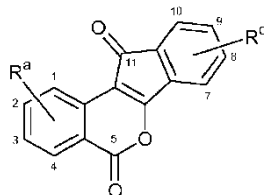
15 opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida y nitrilo, y ácido sulfónico; y

20 R^d y R^{d'} representan cada uno 1-4 sustituyentes, cada uno de los cuales se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; o R^d y R^{d'} representan cada uno 2-4 sustituyentes en los que 2 de dichos sustituyentes son sustituyentes adyacentes y se consideran en conjunto con los carbonos unidos para formar un heterociclo sustituido

25 opcionalmente, y en los que los sustituyentes restantes se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo sustituido opcionalmente, alcoxi sustituido opcionalmente, ciano, nitro, alquiltio sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo sustituido opcionalmente, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, y ácido sulfónico; y

en el que cada uno de alquilo y heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente con grupos seleccionados independientemente de alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y éster, amida, nitrilo, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y combinaciones de los mismos.

- 5 8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que X es un grupo que tiene la estructura general $-(CH_2)_n-[(CH_2)_x-NR^1-(CH_2)_y]_z-(NR^2)_p-(CH_2)_q-$, en el que n es 0 o 1, x e y son números enteros que oscilan independientemente de 1 a 4, z es un número entero que oscila de 1 a 4, p es 0 o 1, q es 0 o un número entero que oscila de 1 a 2, y en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente en cada caso de hidrógeno, metilo, *t*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y fluorenilmetoxicarbonilo, o R^1 y R^2 y cualquier R^2 adyacente junto con los nitrógenos unidos forman un heterociclo.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 7 en el que cada radical divalente -O- y cada radical divalente $-(NR^1)-$ están separados por al menos un radical divalente $-(CR^1R^2)-$.
10. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R^a , R^a , R^d , y R^d son cada uno hidrógeno.
11. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R^a y R^a son cada uno hidrógeno; R^d incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; y R^d incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R^a incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; R^a incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi; y R^d y R^d son cada uno hidrógeno.
13. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R^a , R^a , R^d , y R^d se seleccionan independientemente, y cada uno incluye uno o más grupos alcoxi o un grupo alquilendioxi.
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 en el que X se selecciona de $CH_2NH(CH_2)_3NHCH_2$; $CH_2CH_2NH(CH_2)_3NHCH_2CH_2$; $CH_2CH_2NH(CH_2)_4NHCH_2CH_2$; y $CH_2NH(CH_2)_2NH(CH_2)_2NHCH_2$.
- 20 15. Una composición farmacéutica para tratar el cáncer, y la composición comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o de las reivindicaciones 7-13, y uno o más vehículos, diluyentes, y excipientes farmacéuticamente aceptables para ello; en la que el compuesto está presente en una cantidad eficaz para tratar un cáncer en un paciente que necesita alivio.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para el uso en el tratamiento del cáncer.
- 25 17.- Un proceso para preparar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7-13, y el proceso comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con una poliamina de fórmula $NH_2-(CH_2)_n-[(CH_2)_x-NR^1-(CH_2)_y]_z-(NR^2)_p-(CH_2)_q-NH_2$, en la que R^1 , R^2 , n, x, y, z, p, q, R^a , y R^d son como se definieron en la reivindicación 7.

- 30 18. El proceso de la reivindicación 17 en el que $R^a \neq R^a$ y $R^d \neq R^d$, y dicho proceso se lleva a cabo en dos etapas.
19. El proceso de la reivindicación 17 en el que $R^a = R^a$ y $R^d = R^d$.
20. El proceso de la reivindicación 17 en el que $R^a = R^a$ y $R^d = R^d$, y dicho proceso se lleva a cabo en una etapa.