



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 259**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 265/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03809362 .1**

86 Fecha de presentación : **17.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1556387**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54 Título: **Derivados de benzo(e)-(1,4)-oxazin-(3,2-g)-isoindol, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **18.10.2002 FR 02 12964**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier**
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Coudert, Gérard;**
Lepifre, Franck;
Caignard, Daniel-Henri;
Renard, Pierre;
Hickman, John;
Pierre, Alain y
Kraus-Berthier, Laurence

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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

DESCRIPCIÓN

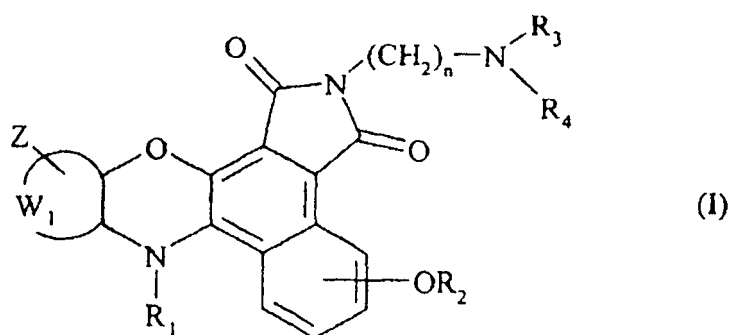
Derivados de benzo(e)-(1,4)-oxazin-(3,2-g)-isoindol, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a nuevos derivados benzo[e]-[1,4]-oxazin[3,2-g]-isoindol sustituidos, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos de la presente invención tienen una utilización terapéutica interesante gracias a su actividad antitumoral.

En la literatura, J. Pharm Sciences, 1974, 63(8), páginas 1314-1316 se describe la síntesis de derivados benzoxaziquinolinas que tienen propiedades antitumorales. La solicitud de patente EP 0841337 reivindica derivados 7,12-dioxabenz[a]antraceno sustituidos y describe sus propiedades anticancerosas.

Los compuestos de la presente invención son originales tanto en su estructura como en su utilización como agentes antitumorales. Tienen también una biodisponibilidad claramente superior en comparación a los del estado de la técnica anterior.

Más específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



donde

- W_1 representa, junto con los átomos de carbono a los cuales está unido, un grupo fenilo o un grupo piridinilo,
- Z representa un átomo de hidrógeno,
- R_1 representa un grupo seleccionado entre $-C(O)-R_5$ o un átomo de hidrógeno, donde:
 - ⇒ R_5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado o ariloxi,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2CH_2O-R_8$ donde:
 - ⇒ R_8 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo $-S(O)_t-R_6$ (siendo R_6 un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado y t representa 2),
- R_3, R_4 , idénticos o diferentes, independientemente uno del otro, representan un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- n representa un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive,

sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables,

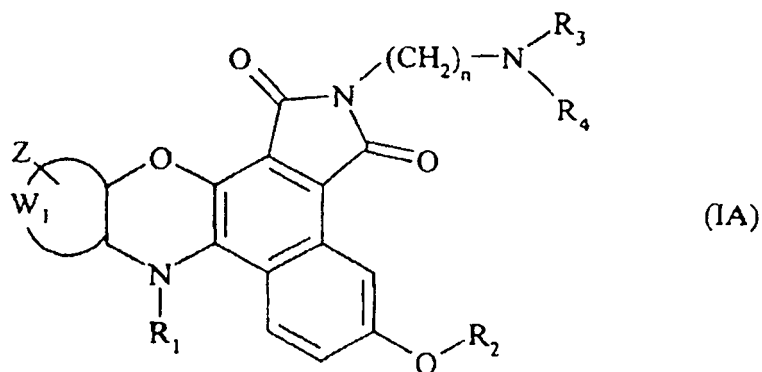
entendiéndose que

por arilo se comprende un grupo fenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, trihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado y amino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo(C_1-C_6) lineales o ramificados.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden citar, a título no limitativo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tártrico, maleico, cítrico, ascórbico, metanosulfónico, canfórico, etc.

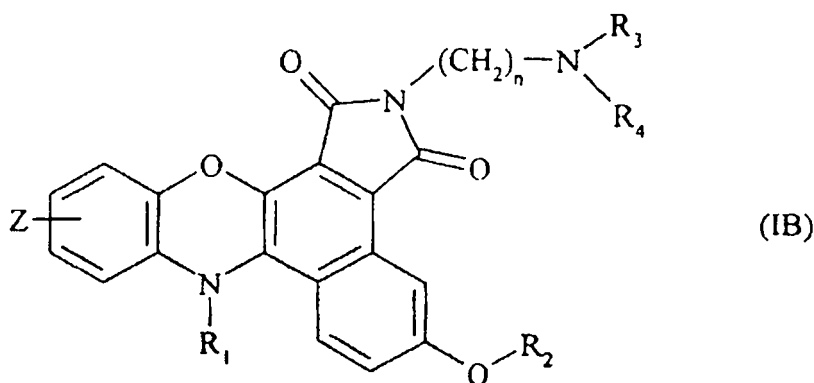
Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden citar, a título no limitativo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, etc.

Los compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que, en particular, se corresponden con la fórmula (IA):



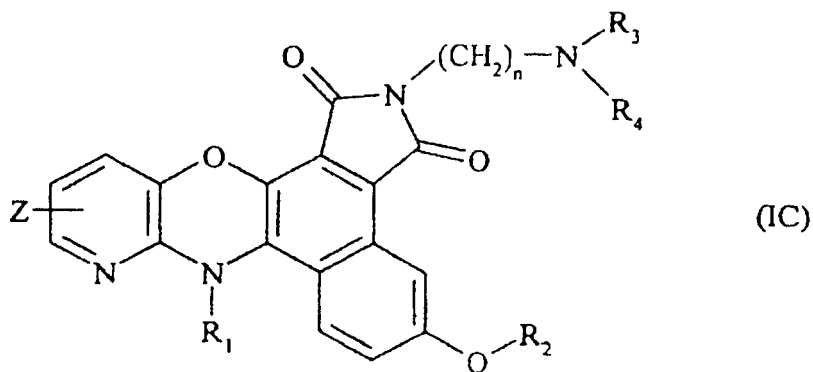
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido en la fórmula (I).

Según una segunda variante ventajosa, los compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que, en particular, se corresponden con la fórmula (IB):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y n son como se han definido anteriormente.

Según una tercera variante ventajosa, los compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de fórmula (I) que, en particular, se corresponden a la fórmula (IC):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y n son como se han definido anteriormente.

De un modo ventajoso, el grupo R_2 preferente según la invención es el átomo de hidrógeno y el grupo $-CH_2CH_2O-$, en particular siendo R_8 un átomo de hidrógeno.

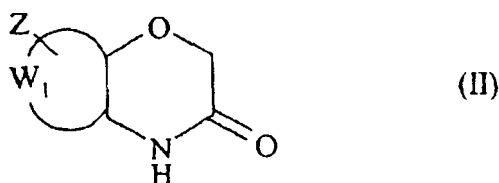
De un modo muy ventajoso, los compuestos preferentes de la invención son aquellos para los cuales n representa el número entero 2.

Los compuestos preferentes según la invención son:

- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-hidroxibenzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dietilamino)etil]-5-hidroxibenzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidrobenczo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-8-carbaldehído-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietilmetanosulfonato)benzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[e]pirido[2',3':5,6]-[1,4]-oxazin[3,2-g]-isoindol-1,3-diona.

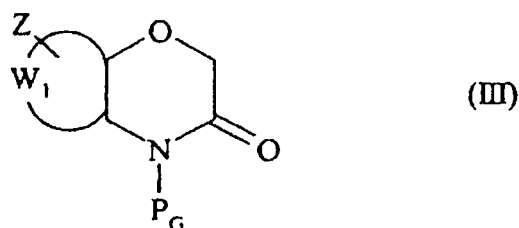
Los enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxidos, así como las sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables de los compuestos preferentes forman parte integrante de la invención.

La invención se extiende igualmente al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), caracterizado porque se utiliza, como producto de partida, un compuesto de fórmula (II):



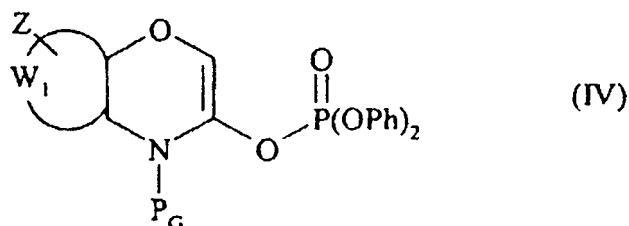
donde W_1 y Z son como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) del cual se protege la función amino con un grupo protector P_G bien conocido del experto en la materia, para conducir al compuesto de fórmula (III):



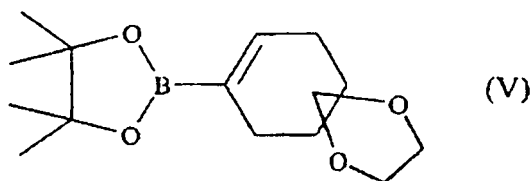
donde P_G representa un grupo terc-butiloxycarbonilo o fenoxycarbonilo y W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (III) que se trata con diisopropilamido de litio, seguidamente con clorofosfato de difenilo, para conducir al compuesto de fórmula (IV):

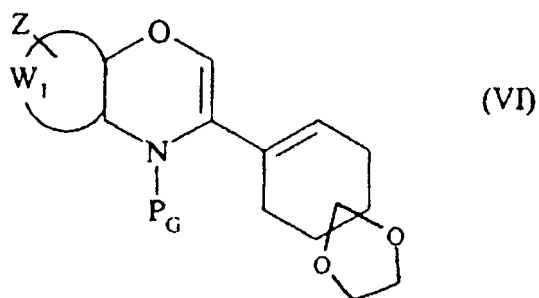


donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (IV) que se trata, en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, con un compuesto de fórmula (V):



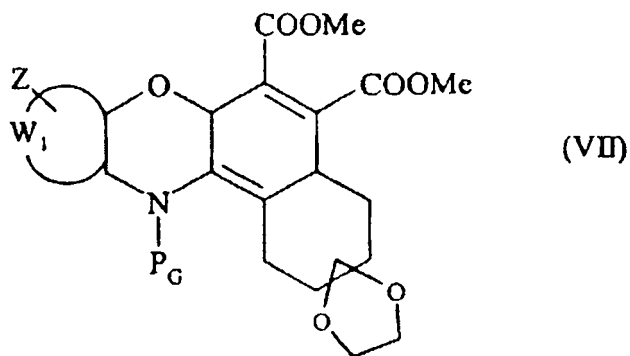
para conducir al compuesto de fórmula (VI):



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (VI) que:

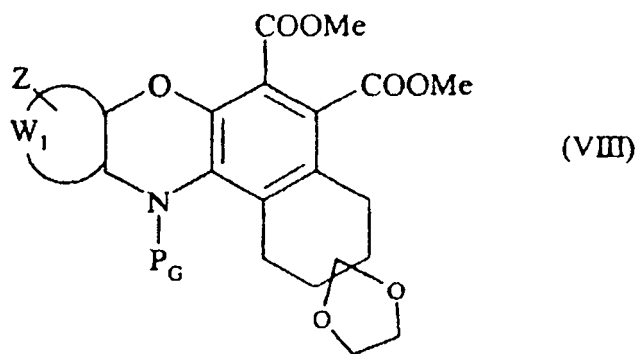
- 30
- O bien se trata, bajo atmósfera inerte, con acetilendicarboxilato de dimetilo para conducir al compuesto de fórmula (VII):
- 35



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

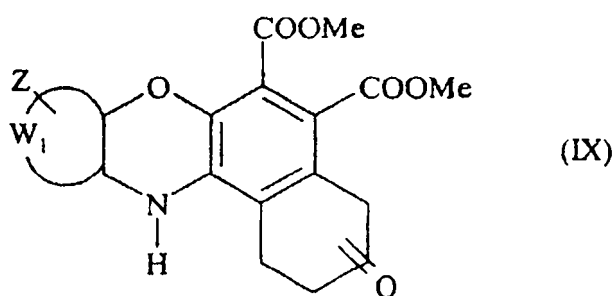
compuesto de fórmula (VII) que:

- 55
- ♦ O bien se pone en presencia de N-bromosuccinimida y de peróxido de benzoílo, para conducir al compuesto de fórmula (VIII):
- 60
- 65



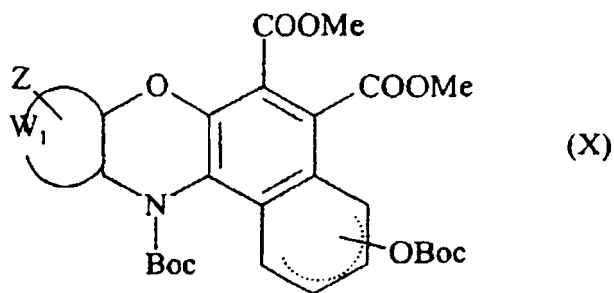
donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (VIII) que se somete a la acción de ácido clorhídrico para conducir al compuesto de fórmula (IX):



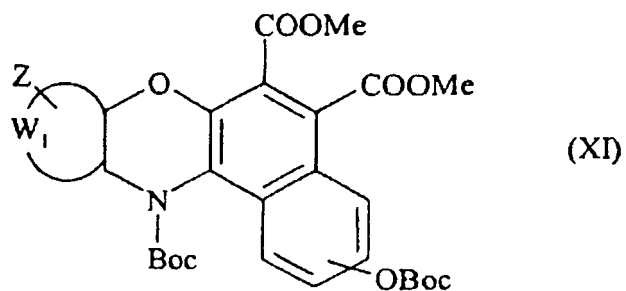
donde W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (IX) que se somete a la acción de di-terc-butildicarbonato en presencia de 4-dimetilaminopiridina, para conducir al compuesto de fórmula (X):



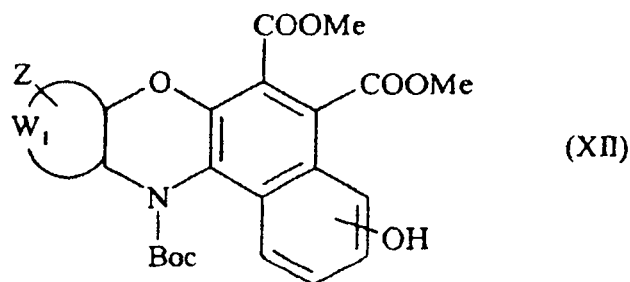
donde $\cdots$ representa un enlace sencillo o doble, Boc representa un grupo terc-butiloxycarbonilo y W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (X) que se somete a la acción de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, para conducir al compuesto de fórmula (XI):



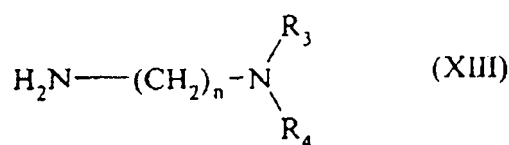
donde Boc, W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XI) que se somete a la acción de metanolato de sodio y luego se hidroliza para conducir al compuesto de fórmula (XII):



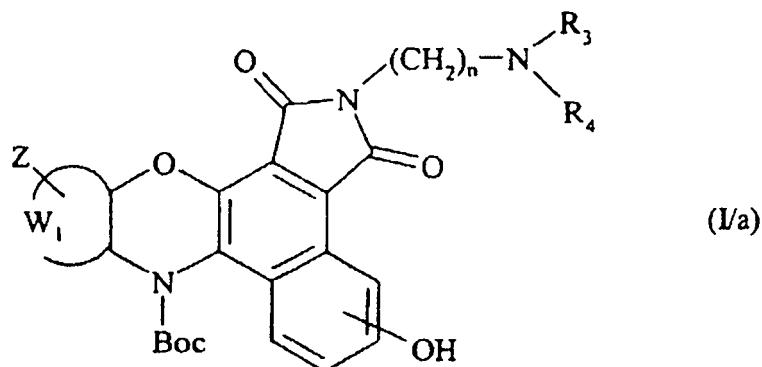
donde Boc, W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XII) que se somete a la acción de un compuesto de fórmula (XIII):



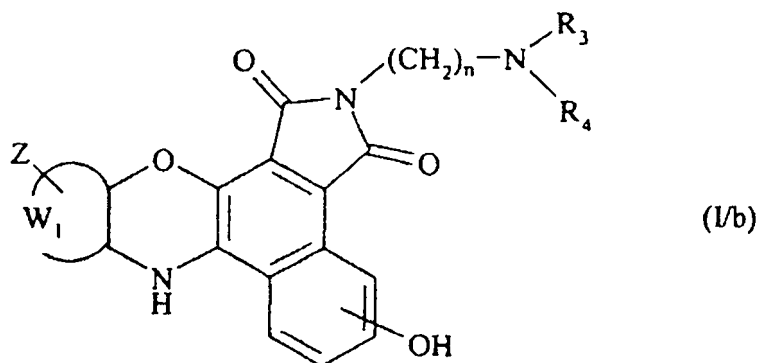
donde R_3 , R_4 y n son como se han definido en la fórmula (I),

para conducir al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



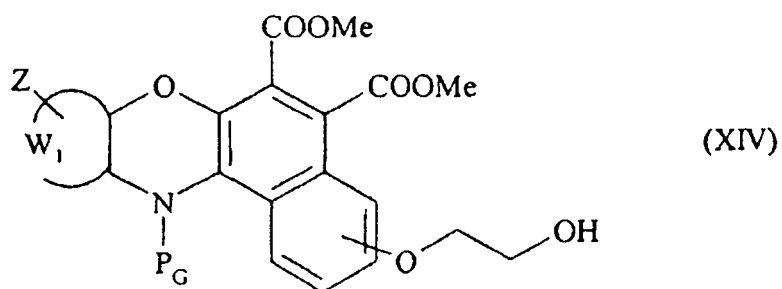
donde Boc, R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (I/a) que se somete eventualmente a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (VIII) para conducir al compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



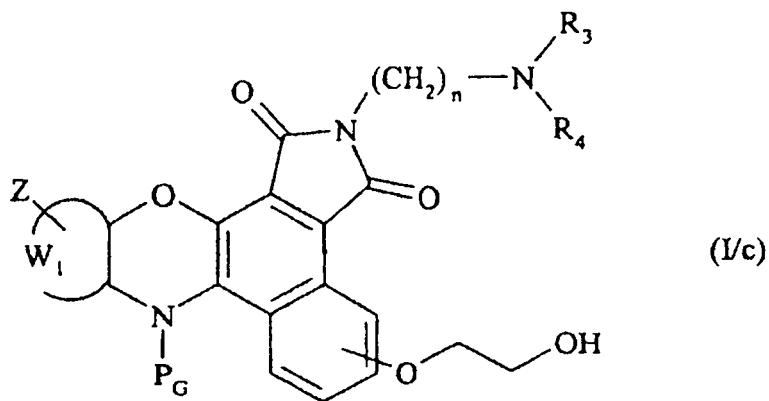
donde R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

- ♦ o bien se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (X), para conducir al compuesto de fórmula (XIV):



donde P_G , W_1 , y Z son como se han definido anteriormente,

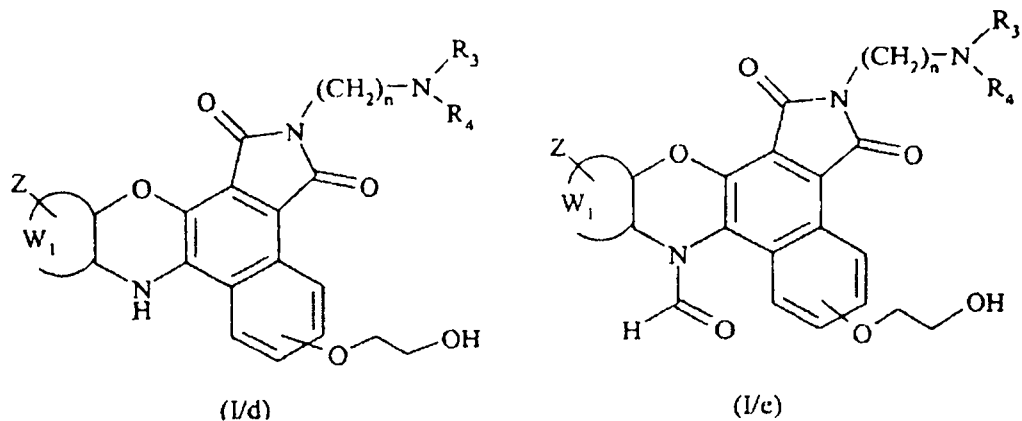
compuesto de fórmula (XIV) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (XII), para conducir al compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde P_G , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/c) que:

- eventualmente o bien se someten a la acción de ácido fórmico para conducir a los compuestos de fórmulas (I/d) e (I/e), casos particulares de los compuestos de fórmula (I):



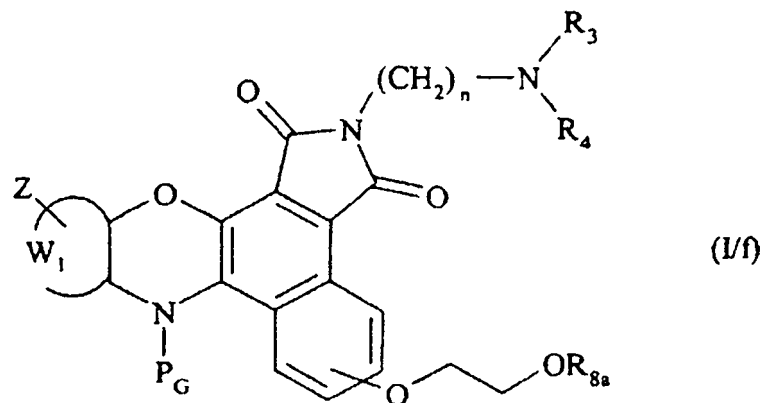
donde R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son se han definido anteriormente,

■ o bien eventualmente se someten a la acción de un compuesto de fórmula (XV):



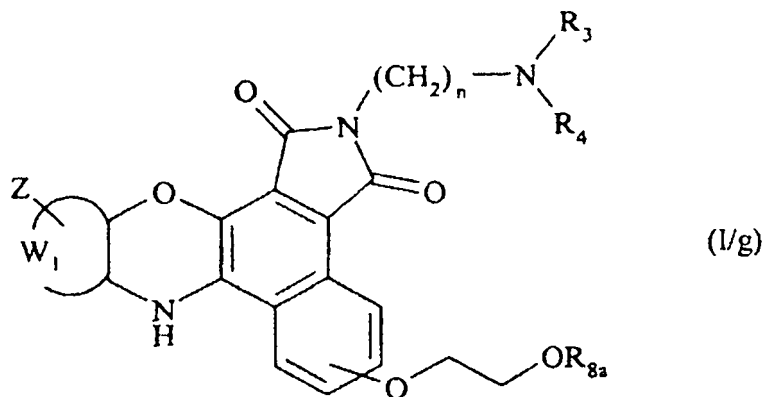
en la cual G representa un grupo saliente y R_{8a} , diferente del átomo de hidrógeno, toma la misma definición que R_8 en la fórmula (I),

para conducir al compuesto de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I),



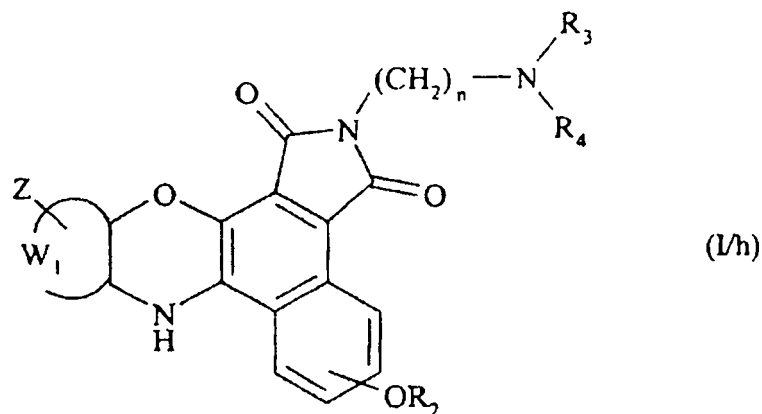
donde P_G , R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/f) de los cuales se desprotege eventualmente la función amino según métodos clásicos de la síntesis orgánica, para conducir al compuesto de fórmula (I/g), caso particular de los compuestos fórmula (I):



donde R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

los compuestos de fórmulas (I/b), (I/d) e (I/g) forman los compuestos de fórmula (I/h):



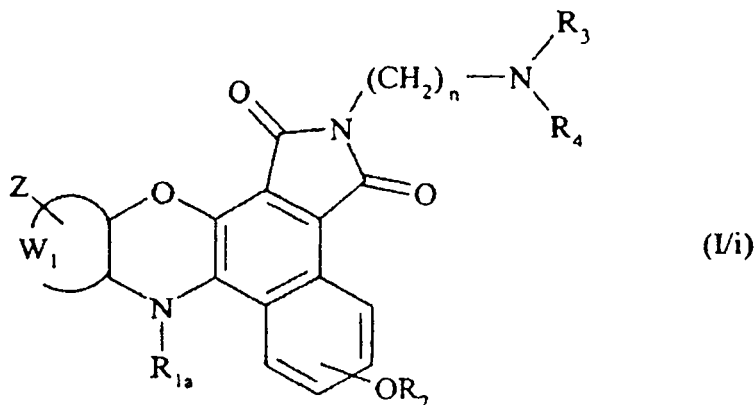
donde R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/h) que eventualmente se someten a la acción de un compuesto de fórmula (XVI):



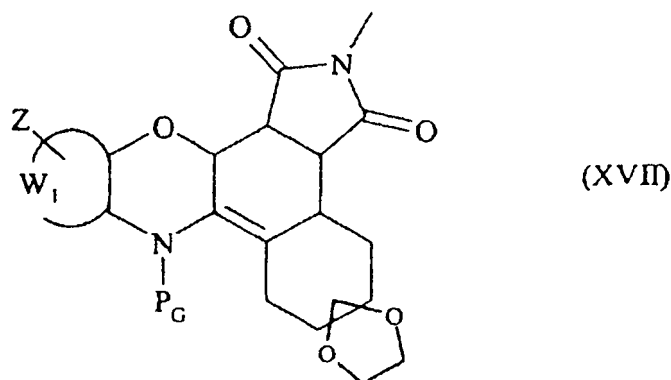
donde R_{1a} , diferente del átomo de hidrógeno, toma la misma definición que R_1 en la fórmula (I) y G es como se ha definido anteriormente,

para conducir al compuesto de fórmula (I/i), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



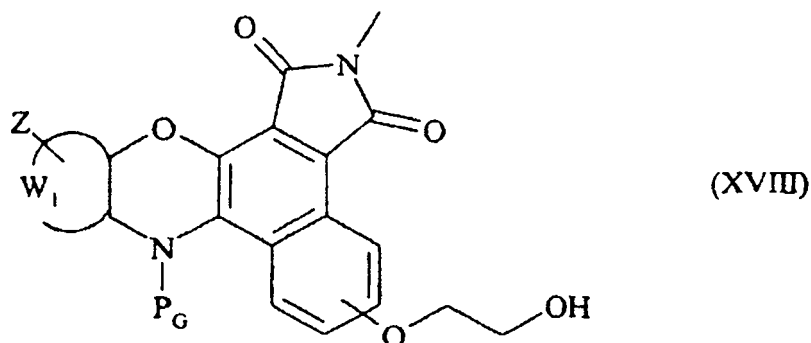
donde R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

- o bien se trata con N-metilmaleimida para conducir al compuesto de fórmula (XVII):



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XVII) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (VII), para conducir al compuesto de fórmula (XVIII):



donde P_G , W_1 , y Z son como se han definido anteriormente,

ES 2 285 259 T3

compuesto de fórmula (XVIII) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (XII), para conducir al compuesto de fórmula (I/d) tal como se ha descrito anteriormente,

formando los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/i) el conjunto de compuestos de fórmula (I), que llegado el caso se purifican según técnicas clásicas de purificación; que, si se desea, pueden ser separados en sus diferentes isómeros según técnicas clásicas de separación; y que se transforman, si se desea, en sus N-óxidos y, llegado el caso, en sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere igualmente a los compuestos de fórmulas (X), (XI) e (XIV) que son intermedios de síntesis útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmulas (II), (V), (XIII), (XV) y (XVI) son o bien compuestos comerciales o bien se obtienen según métodos clásicos de la síntesis orgánica fácilmente accesibles al experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) tienen interesantes propiedades farmacológicas. Tienen una excelente citotoxicidad *in vitro*, no solamente sobre líneas leucémicas sino también sobre líneas de tumores sólidos, actúan también sobre el ciclo celular y son activos *in vivo* en un modelo leucémico. Estas propiedades permiten su utilización en terapéutica como agentes antitumorales.

Entre los tipos de cánceres que los compuestos de la presente invención pueden tratar se pueden citar, a título no limitativo, adenocarcinomas y carcinomas, sarcomas, gliomas y leucemias.

La presente invención tiene igualmente por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen los productos de fórmula (I), sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxidos o una de sus sales de adición de una base o un ácido farmacéuticamente aceptables, solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención, se citarán más particularmente aquellas que son adecuadas para la administración oral, parenteral, nasal, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, y particularmente los comprimidos simples o en grageas, los comprimidos sublinguales, las bolsitas, blisters, cápsulas, comprimidos solubles, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables o bebibles, aerosoles, gotas oculares o nasales.

Respecto a las propiedades farmacológicas características de los compuestos de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo dichos compuestos de fórmula (I) son, por consiguiente, particularmente útiles para el tratamiento de cánceres.

La posología útil varía según la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica y la existencia de tratamientos eventualmente asociados y oscila entre 0,1 y 400 mg al día en una o varias administraciones.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención y no la limitan en modo alguno. Los productos de partida utilizados son productos conocidos o preparados según modos operativos conocidos.

Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se determinaron según las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojos, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masa, ...).

Preparación A

3-[(difenoxyfosforil)oxi]-4H-1,4-benzoxazin-4-carboxilato de terc-butilo

Fase A

2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-3-ona-4-carboxilato de terc-butilo

Bajo atmósfera inerte se disolvieron 73 mmol de 2H-1,4-benzoxazin-3-ona en 100 ml de acetonitrilo en presencia de 3,65 mmol de 4-dimetilaminopiridina y 80 mmol de dicarbonato de di-terc-butilo. El medio se mantuvo bajo agitación durante 4 horas. Después de concentración, el residuo se recuperó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Después de evaporación del disolvente y purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 8/2), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 72°C

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1713, 1779 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1148 cm^{-1}

Espectro de masas: m/z 250 (M + 1)

ES 2 285 259 T3

Fase B

3-[(difenoxifosforil)oxi]-4H-1,4-benzoxazin-4-carboxilato de terc-butilo

- 5 Bajo atmósfera anhidra se adicionaron 12 mmol de TMEDA a una solución de 10 mmol del producto obtenido en la Fase A precedente en 50 ml de THF anhidro. Después de refrigerar la solución a -78°C , se añadieron 12 mmol de LDA 2M (en solución de heptano/THF) gota a gota. Después de 2 horas de agitación, se añadieron 12 mmol de clorofosfato de difenilo gota a gota a la mezcla de reacción, que se mantuvo durante 2 horas más a -78°C . Después de retorno a temperatura ambiente, la solución se hidrolizó y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se
10 secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Después de la purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 9/1), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 64°C

- 15 IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1732\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} = 1313\text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 482 (M + 1)

20 Preparación B

3-[(difenoxifosforil)oxi]-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazin-4-carboxilato de fenilo

Fase A

- 25 *2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazin-3-ona-4-carboxilato de fenilo*

- Bajo atmósfera anhidra, una solución de 10 mmol de 2H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazin-3-ona en 50 ml de tetrahidro-
30 furano se refrigeró a -78°C . A esta temperatura, se añadieron gota a gota 11 mmol de una solución de n-butilitio 1,6M en hexano. Después de 30 minutos de tiempo de contacto a -78°C , se añadieron 11 mmol de cloroformiato de fenilo gota a gota y la agitación se mantuvo durante 2 horas más. Después de retorno a temperatura ambiente, la solución se hidrolizó y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 8/2), se aisló el producto esperado.

- 35 Punto de fusión: 97°C

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1717\text{ cm}^{-1}$; 1803 cm^{-1}

- 40 Espectro de masas: m/z 271 (M + 1)

Fase B

- 45 *3-[(difenoxifosforil)oxi]-4H-pirido[3,2-b]oxazin-4-carboxilato de fenilo*

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase B de la Preparación A a partir del compuesto de la fase precedente.

- 50 Punto de fusión: 82°C

IR(KBr): $\nu_{\text{C=O}} = 1749\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{P=O}} = 1294\text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 503 (M + 1)

55

Preparación C

8-(pinacolboronil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno

60

Fase A

8-(trifluorometil)sulfoniloxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno

- 65 Bajo atmósfera anhidra, se diluyó una solución de 6,4 mmol de LDA 2M en una mezcla de THF/heptano en 8 ml de THF. La temperatura se bajó a -78°C , luego se añadieron lentamente 6,4 mmol de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona en solución en 8 ml de THF. El medio de reacción se agitó 2 horas a esta temperatura y se adicionaron 9,6 mmol de N-feniltrifluorometanosulfonimida en solución en 8 ml de THF. Después de agitación durante 15 minutos a -78°C y

ES 2 285 259 T3

posterior retorno a temperatura ambiente durante la noche, el medio se concentró. Después de purificación sobre gel de alúmina neutra (éter de petróleo/acetato de etilo: 95/5), se aisló el producto esperado.

IR (película de NaCl): $\nu_{C=C} = 1692, \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{SO_2} = 1418 \text{ cm}^{-1}$

Fase B

8-(pinacolboronil)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-eno

Se mezclaron bajo atmósfera inerte 0,7 mmol del producto obtenido en la Fase A precedente, 1,05 mmol de pinacolborano, 0,028 mmol de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), 0,084 mmol de trifenilarsina y 2,1 mmol de trietilamina en 3 ml de tolueno y luego se calentó a 80°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, el residuo se recuperó con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Después de purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 9/1), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 58°C

IR(KBr): $\nu_{C=C} = 1635 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1115, 1143 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 267 (M + 1)

Ejemplo 1

8-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-(dimetilamino)etil]-5-hidroxi-2,3-dihidroibenzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona

Fase A

3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-4H-1,4-benzoxazin-4-carboxilato de terc-butilo

Bajo atmósfera inerte, se agitó una solución 1M de 1 mmol del producto de la Preparación A y un 5% de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en tetrahidrofurano, durante 10 minutos, a temperatura ambiente, se añadieron 1,5 mmol del producto de la Preparación C, algunas gotas de etanol y 2 mmol de una disolución acuosa de carbonato de sodio 2M a la mezcla de reacción, que se llevó seguidamente a reflujo durante una hora. Después de enfriamiento e hidrólisis, la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 6/4, se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 92-93°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1711 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1113, 1163 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 372 (M + 1)

Fase B

12-(terc-butoxicarbonil)-3,3-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4,4a,6a-hexahidro-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

En un sistema cerrado, se agitaron 8 mmol del producto obtenido en la Fase A precedente y 40 mmol de acetilendicarboxilato de dimetilo a 80°C durante 22 horas. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 7/3), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 234-235°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1728 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 514 (M + 1)

ES 2 285 259 T3

Fase C

12-(terc-butoxicarbonil)-3,3-(1,2-etilendioxi)-1,2,3,4-tetrahidro-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

Bajo atmósfera inerte, se calentaron 0,92 mmol del producto obtenido en la Fase B precedente y 2,75 mmol de N-bromosuccinimida recristalizada en 23 ml de tetracloruro de carbono destilado, durante 10 minutos, a reflujo, con ayuda de una lámpara de 60w, en presencia de una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo. Después de enfriamiento, la solución se filtró y luego se concentró. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 6/4), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: <50°C

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1701, 1717, 1733 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1152, 1195 cm^{-1}

Espectro de masas: m/z 512 (M + 1)

Fase D

3-oxo-1,3,4,12-tetrahidro-2H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

Se añadieron 3 ml de ácido clorhídrico 12M, gota a gota, a 0,6 mmol del producto obtenido en la Fase C precedente disueltos en 3 ml de etanol. La mezcla se agitó 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de neutralización con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 5/5 a 0/10), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 250-251°C

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1695, 1720 cm^{-1} ; ν_{NH} = 3430 cm^{-1}

Espectro de masas: m/z 366 (M + 1)

Fase E

12-(terc-butoxicarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-1,2-dihidro-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

Se disolvieron, bajo atmósfera inerte, 0,69 mmol del compuesto obtenido en la Fase D precedente en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición de 1,73 mmol de 4-dimetilaminopiridina y 1,73 mmol de dicarbonato de di-terc-butilo, el medio se mantuvo bajo agitación durante 12 horas. Después de concentración, el residuo se recuperó con acetato de etilo y se lavó dos veces con una disolución de ácido clorhídrico 1M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró, permitiendo obtener el producto esperado.

IR(película de NaCl): $\nu_{C=O}$ = 1728, 1756 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1139 cm^{-1}

Espectro de masas: m/z 568 (M + 1)

Fase F

12-(terc-butoxicarbonil)-3-[(terc-butoxicarbonil)oxi]-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

Se disolvieron, bajo atmósfera inerte, 0,62 mmol del compuesto obtenido en la Fase E precedente en 5 ml de tolueno, en presencia de 4,96 mmol de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y el medio se calentó a 90°C durante 24 horas. Después de refrigeración y concentración, el medio de reacción se recuperó con diclorometano y se lavó con una disolución de hidróxido sódico al 8%. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre sulfato de magnesio se filtraron y concentraron. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 7/3), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 101-102°C

IR(KBr): $\nu_{C=O}$ = 1731, 1739, 1756, 1766 cm^{-1} ; ν_{COC} = 1149 cm^{-1}

Espectro de masas: m/z 566 (M + 1)

ES 2 285 259 T3

Fase G

12-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxi-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

Se disolvieron, bajo atmósfera inerte, 0,28 mmol del compuesto obtenido en la Fase F precedente en 2 ml de metanol, en presencia de 0,34 mmol de metilato de sodio. El medio se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentración e hidrólisis, el medio se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 7/3), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 90-91°C (descomposición)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1722 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1152 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3442 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 466 (M + 1)

Fase H

8-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-(dimetilamino)etil]-5-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona

Bajo atmósfera inerte se calentaron a 100°C 0,26 mmol del compuesto obtenido en la Fase G precedente en 4 ml de N,N-dimetiletiletilendiamina durante 7 horas. Después de refrigeración, se evaporó el exceso de diamina. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol: 95/5), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 190°C (degradación)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1705, 1762 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{CO} = 1249 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3446 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 490,5 (M + 1)

Ejemplo 2

Clorhidrato de 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-hidroxibenczo[a]pirrolo-[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona

Se añadieron gota a gota 3 ml de ácido clorhídrico 12M a 0,2 mmol del compuesto del Ejemplo 1 disueltos en 4 ml de etanol. La mezcla de reacción se agitó 1,5 horas a temperatura ambiente y luego se concentró. Por adición de éter etílico se forma un precipitado, que se filtra, permitiendo obtener el producto esperado.

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1686, 1744 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH,OH} = 3431 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 390 (M + 1)

Ejemplo 3

8-(terc-butoxicarbonil)-2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidrobenczo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona

Fase A

12-(terc-butoxicarbonil)-3-(2-hidroxietoxi)-12H-benzo[a]fenoxazin-5,6-dicarboxilato de dimetilo

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase F del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Fase B del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 87-88°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3440 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 510 (M + 1)

ES 2 285 259 T3

Fase B

8-(*terc-butoxicarbonil*)-2-[2-(*dimetilamino*)etil]-5-(2-*hidroxietoxi*)-2,3-dihidrobenzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase H del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Fase A precedente.

Punto de fusión: 80°C (degradación)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COH} = 3447 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 534 (M + 1)

Ejemplo 4

8-(*terc-butoxicarbonil*)-2-[2-(*dimetilamino*)etil]-5-[2-[(*metilsulfonyl*)oxi]etoxi]-2,3-dihidrobenzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

Bajo atmósfera inerte se añadieron 0,93 mmol de trietilamina y luego 0,93 mmol de cloruro de mesilo a una solución de 0,06 mmol del compuesto del Ejemplo 3 en 3 ml de diclorometano a 0°C. La agitación se mantuvo a 0°C durante 8 horas. A temperatura ambiente, la solución se hidrolizó y luego se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró. Después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol: 95/5), se aisló el producto esperado.

Punto de fusión: 70-80°C (goma)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1707, 1763 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 612 (M + 1)

Ejemplo 5

2-[2-(*dimetilamino*)etil]-5-[2-[(*metilsulfonyl*)oxi]etoxi]-1,2,3,8-tetrahidrobenzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

Se disolvieron 0,03 mmol del compuesto del Ejemplo 4 en 1 ml de ácido fórmico y se mantuvo bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentración, el residuo se recuperó con diclorometano y se lavó con una disolución de carbonato de sodio 2M y luego con agua. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después de purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol: 9/1), se aisló el producto esperado.

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1686, 1702 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3432 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 512 (M + 1)

Ejemplo 6

2-[2-(*dimetilamino*)etil]-5-(2-*hidroxietoxi*)benzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 5 a partir del compuesto del Ejemplo 3.

Punto de fusión: 216°C (goma)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1690, 1741 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3427 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 434 (M + 1)

ES 2 285 259 T3

Ejemplo 7

8-(formil)-2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[a]pirrolo-[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona

5 El producto esperado se obtuvo entonces de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice del Ejemplo 6.

Punto de fusión: 202°C

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1693, 1732 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3428 \text{ cm}^{-1}$

10

Espectro de masas: m/z 462 (M + 1)

Ejemplo 8

15

8-(fenoxicarbonil)-5-(2-hidroxietoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[e]-pirido[2',3':5,6]-[1,4]oxazin[3,2-g]isoindol-1,3-diona

Fase A

20

3-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-4H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazin-4-carboxilato de fenilo

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento de la Fase A del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Preparación B.

25

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1741 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{COC} = 1111, 1197 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 393 (M + 1)

30

Fase B

8-(fenoxicarbonil)-5,5-(1,2-etilendioxi)-2-metil-2,3,3a,3b,4,5,6,7,13a,13b-decahidrobenzo[e]pirido[2',3':5,6]-[1,4]oxazin[3,2-g]isoindol-1,3-diona

35

En un sistema cerrado, se agitó 1 mmol del producto obtenido en la Fase A precedente y 3 mmol de N-metilmaleimida, a 95°C, durante 2 horas, en presencia de algunas gotas de tolueno. Después de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo: 6/4), se aisló el producto.

40

Punto de fusión: 150°C (goma)

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1701, 1786 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 504 (M + 1)

45

Fase C

8-(fenoxicarbonil)-5-(2-hidroxietoxi)-2-metil-2,3-dihidrobenzo[e]pirido[2',3':5,6]-[1,4]oxazin[3,2-g]isoindol-1,3-diona

50

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase C del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Fase B precedente.

Punto de fusión: 250°C (goma)

55

IR(KBr): $\nu_{C=O} = 1707, 1752 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{COC} = 1191 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{OH} = 3463 \text{ cm}^{-1}$

Espectro de masas: m/z 498 (M + 1)

60

Ejemplo 9

2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[e]pirido[2',3':5,6]-[1,4]oxazin[3,2-g]isoindol-1,3-diona

65

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase H del Ejemplo 1 a partir del compuesto del Ejemplo 8.

Espectro de masas: m/z 435 (M+1)

ES 2 285 259 T3

Ejemplo 10

8-(*terc-butoxicarbonil*)-2-[2-(*dietilamino*)etil]-5-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

- 5 El producto esperado se obtuvo según el procedimiento descrito en la Fase H del Ejemplo 1 a partir del compuesto de la Fase G del Ejemplo 1 y de N,N-dietiletilendiamina.

Ejemplo 11

10 2-[2-(*dietilamino*)etil]-5-hidroxibenzo[*a*]pirrolo[3,4-*c*]fenoxazin-1,3-diona

El producto esperado se obtuvo según el procedimiento del Ejemplo 2 a partir del compuesto del Ejemplo 10.

15 *Estudio farmacológico de los compuestos de la invención*

Ejemplo 12

20 *Actividad in vitro*

❖ *Leucemia murina L1210*

25 La leucemia murina L1210 se utilizó *in vitro*. Las células se cultivaron en un medio de cultivo RPMI 1640 completo conteniendo un 10% de suero de ternera fetal, 2 mM de glutamina, 50 U/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptomicina y 10 mM de Hepes, pH: 7,4. Las células se repartieron en microplacas y se expusieron a los compuestos citotóxicos durante 4 tiempos dobles, o sea 48 horas. Seguidamente se cuantificó el número de células viables mediante un ensayo colorimétrico, Microculture Tetrazolium Assay (J. Carmichael y col., *Cancer Res.*; 47, 936-942, (1987)). Los resultados se expresaron en IC₅₀, concentración de citotóxico que inhibe al 50% la proliferación de células tratadas.

30 Todos los productos de la invención muestran una buena citotoxicidad sobre esta línea celular. A título de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 presenta una IC₅₀ de 0,25 µM sobre la L1210.

❖ *Líneas celulares humanas*

35 Los compuestos de la invención también han sido ensayados en líneas celulares humanas procedentes de tumores sólidos según el mismo protocolo experimental que el descrito para la leucemia murina L1210, pero con tiempos de incubación de 4 días en lugar de 2 días. A título indicativo, el compuesto del Ejemplo 2 presenta una IC₅₀ de 0,27 µM sobre el carcinoma de próstata DU145, de 0,16 µM sobre el carcinoma pulmonar no de pequeñas células A549, de 0,6 µM sobre el carcinoma de colon HT-29 y de 0,26 µM sobre el carcinoma epidermoide KB-3-1.

40 Estos diferentes resultados demuestran claramente el fuerte potencial antitumoral de los compuestos de la invención sobre las leucemias y los tumores sólidos.

45 Ejemplo 13

Acción sobre el ciclo celular

50 Se incubaron células L1210 durante 21 horas a 37°C en presencia de diferentes concentraciones de producto ensayadas. Las células se fijaron seguidamente con etanol al 70% (v/v), se lavaron dos veces con PBS y se incubaron 30 minutos a 20°C en PBS conteniendo 100 µg/ml de RNasa y 50 µg/ml de yoduro de propidio. Los resultados se expresaron en porcentaje de células acumuladas en fase G2+M después de 21 horas con relación al testigo (testigo: 20%). Los compuestos de la invención son particularmente interesantes. Así, inducen una acumulación de al menos un 80% de las células en fase G2 + M después de 21 horas a una concentración inferior a 2,5 µM.

55

Ejemplo 14

Actividad in vivo

60 *Actividad antitumoral sobre la leucemia P 388*

La línea P388 (leucemia murina) fue proporcionada por el National Cancer Institute (Frederick, USA). Las células tumorales (10⁶ células) fueron inoculadas en el día 0 en la cavidad peritoneal de ratones B6D2F1 hembra (Iffa Credo, Francia). Se empearon seis ratones de 18 a 20 g por grupo experimental. Los productos fueron administrados vía intraperitoneal en el día 1.

65

ES 2 285 259 T3

La actividad antitumoral se expresó en % de T/C:

$$\text{TIC\% (ratone)} = \frac{\text{tiempo de supervivencia medio en animales tratados}}{\text{tiempo de supervivencia medio en animales control}} \times 100$$

Los resultados obtenidos muestran una excelente actividad *in vivo* sobre el modelo leucémico P388 con un T/C del 210% para una dosis de 50 mg/kg, así como una baja toxicidad de los compuestos control con un excelente índice terapéutico.

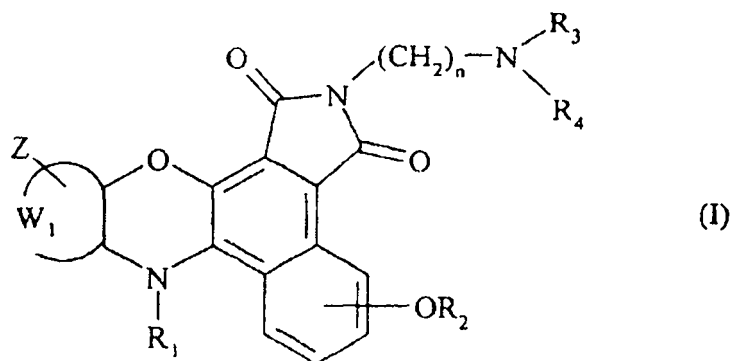
Ejemplo 15

Composición farmacéutica: soluto inyectable

Compuesto del Ejemplo 2	10 mg
Agua destilada para preparaciones inyectables	25 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



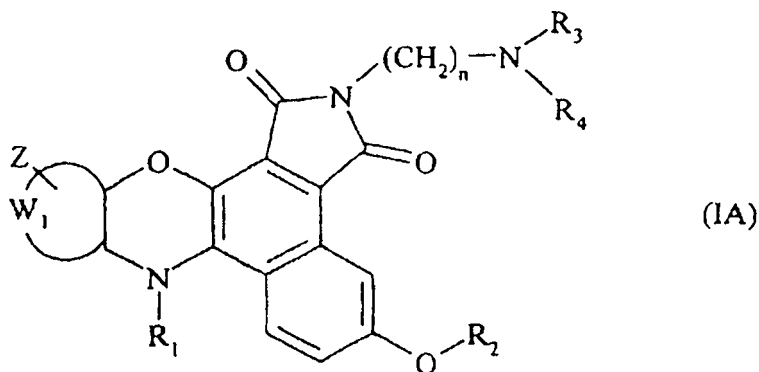
donde

- W_1 representa, junto con los átomos de carbono a los cuales está unido, un grupo fenilo o un grupo piridinilo,
- Z representa un átomo de hidrógeno,
- R_1 representa un grupo seleccionado entre $-C(O)-R_5$ o un átomo de hidrógeno, donde:
 - ⇒ R_5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado o ariloxi,
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula $-CH_2CH_2O-R_8$ donde:
 - ⇒ R_8 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un grupo $-S(O)_t-R_6$ (siendo R_6 un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado y t representa 2),
- R_3, R_4 , idénticos o diferentes, independientemente uno del otro, representan un grupo alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado,
- n representa un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive,

sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables,

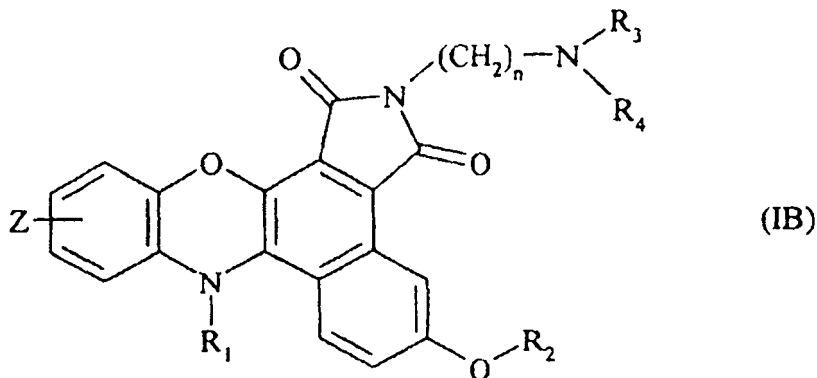
entendiéndose que por arilo se comprende un grupo fenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo, estando cada uno de estos grupos eventualmente sustituido con uno o varios grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, trihaloalquilo(C_1-C_6) lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_6) lineal o ramificado y amino, eventualmente sustituido con uno o dos grupos alquilo(C_1-C_6) lineales o ramificados.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizados** porque representan compuestos de fórmula (IA):



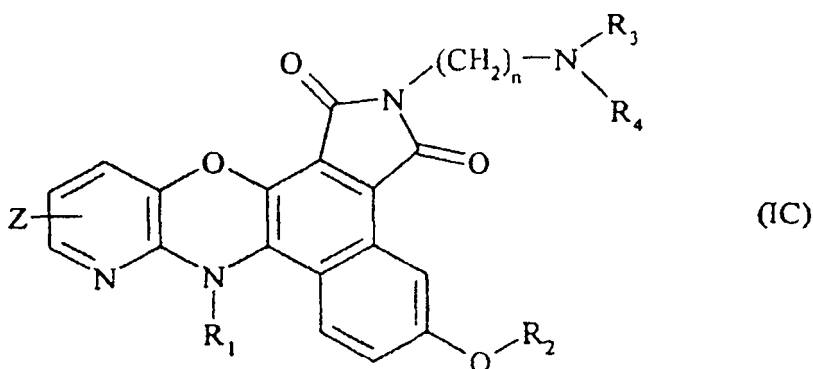
donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido en la fórmula (I), sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizados** porque representan compuestos de fórmula (IB):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y n son como se han definido anteriormente, sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

4. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizados** porque representan compuestos de fórmula (IC):



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Z y n son como se han definido anteriormente, sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-C(O)-R_5$ donde R_5 representa más particularmente un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

6. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-CH_2CH_2O-R_8$ donde R_8 representa más particularmente un átomo de hidrógeno, sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

7. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque n representa el número entero 2, sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

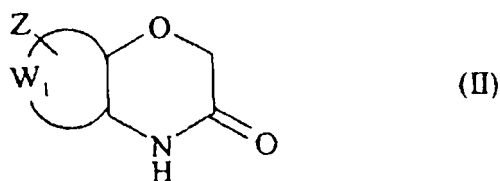
8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:

- 2-[2-dimetilamino)etil]-5-hidroxibenzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dietilamino)etil]-5-hidroxibenzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)-2,3-dihidrobenczo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-8-carbaldehído-1,3-diona,

- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietilmetanosulfonato)benzo[a]pirrolo[3,4-c]fenoxazin-1,3-diona,
- 2-[2-(dimetilamino)etil]-5-(2-hidroxietoxi)benzo[e]pirido[2',3':5,6]-[1,4]-oxazin[3,2-g]-isoindol-1,3-diona,

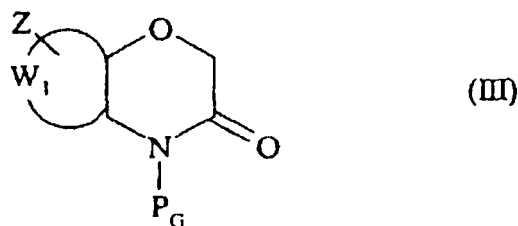
sus enantiómeros, diastereoisómeros, N-óxido, así como sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

9. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se utiliza como producto de partida un compuesto de fórmula (II):



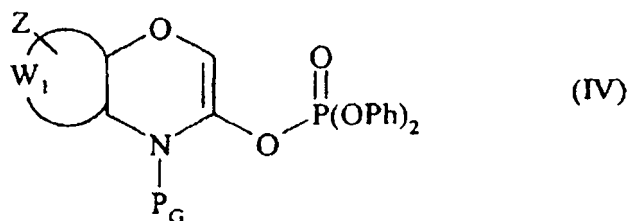
donde W_1 y Z son como se han definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) del cual se protege la función amino con un grupo protector P_G bien conocido del experto en la materia, para conducir al compuesto de fórmula (III):



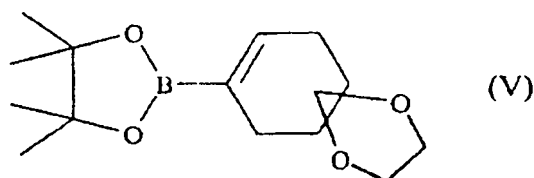
donde P_G representa un grupo terc-butiloxycarbonilo o fenoxycarbonilo y W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (III) que se trata con diisopropilamido de litio, seguidamente con clorofosfato de difenilo, para conducir al compuesto de fórmula (IV):

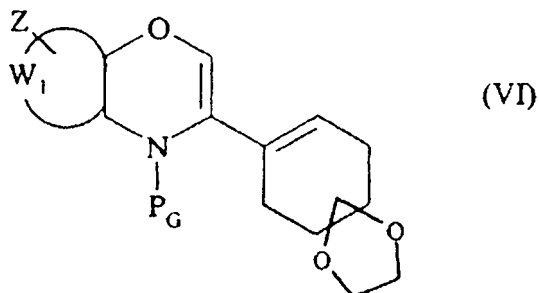


donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (IV) que se trata, en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, con un compuesto de fórmula (V):



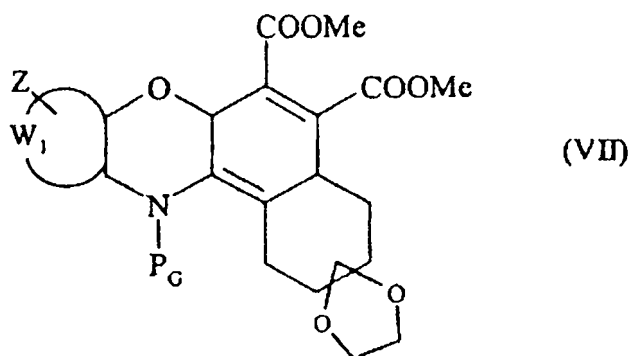
para conducir al compuesto de fórmula (VI):



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (VI) que:

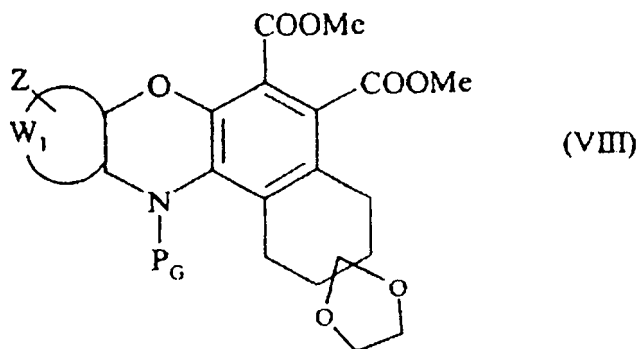
- O bien se trata, bajo atmósfera inerte, con acetilendicarboxilato de dimetilo para conducir al compuesto de fórmula (VII):



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

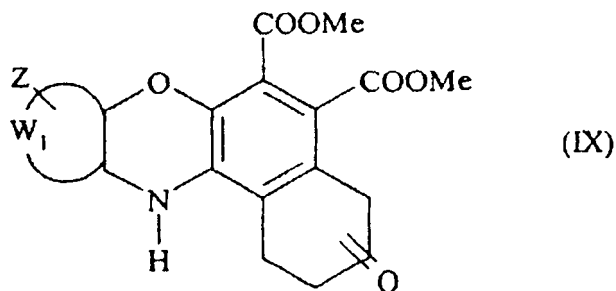
compuesto de fórmula (VII) que:

- ♦ O bien se pone en presencia de N-bromosuccinimida y de peróxido de benzoflo, para conducir al compuesto de fórmula (VIII):



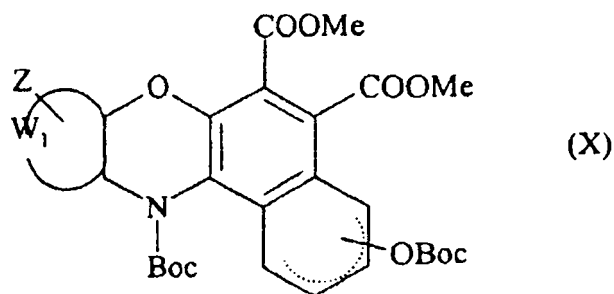
donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (VIII) que se somete a la acción de ácido clorhídrico para conducir al compuesto de fórmula (IX):



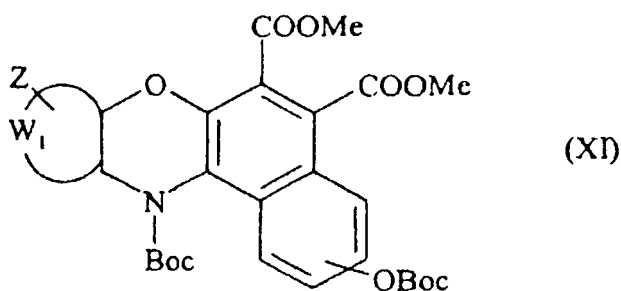
donde W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (IX) que se somete a la acción de di-terc-butildicarbonato en presencia de 4-dimetilaminopiridina, para conducir al compuesto de fórmula (X):



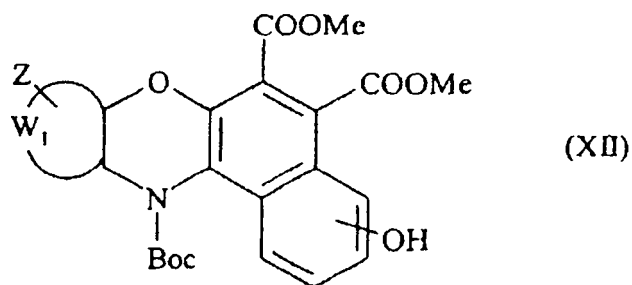
donde $\cdots$ representa un enlace sencillo o doble, Boc representa un grupo terc-butiloxicarbonilo y W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (X) que se somete a la acción de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, para conducir al compuesto de fórmula (XI):



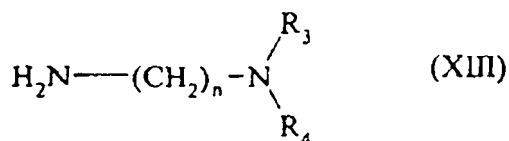
donde Boc, W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XI) que se somete a la acción de metanolato de sodio y luego se hidroliza para conducir al compuesto de fórmula (XII):



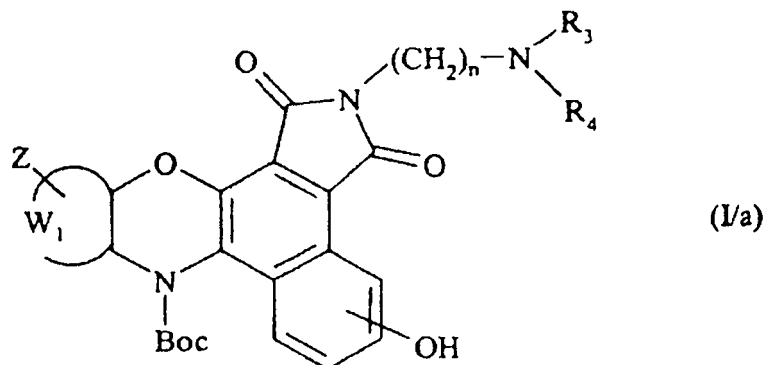
donde Boc, W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XII) que se somete a la acción de un compuesto de fórmula (XIII):



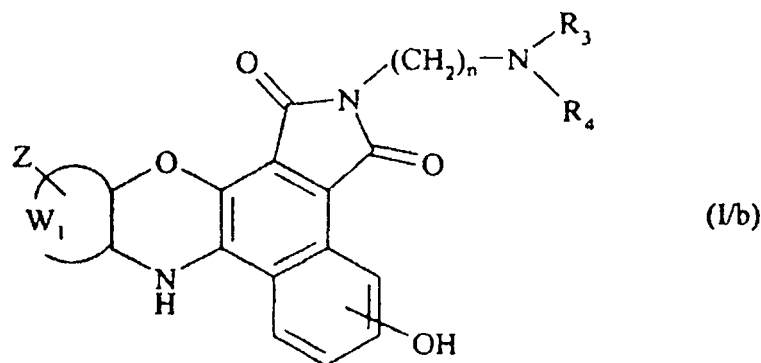
donde R_3 , R_4 y n son como se han definido en la fórmula (I),

para conducir al compuesto de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



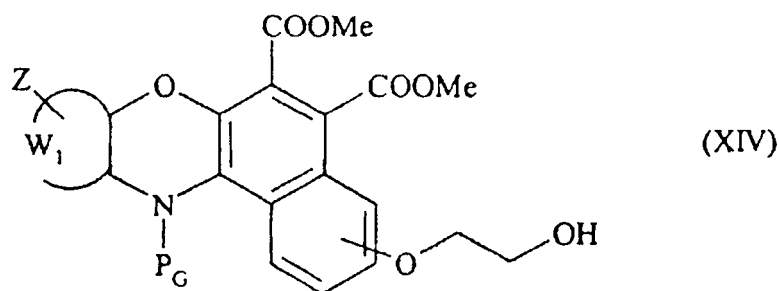
donde Boc, R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (I/a) que se somete eventualmente a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (VIII) para conducir al compuesto de fórmula (I/b), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



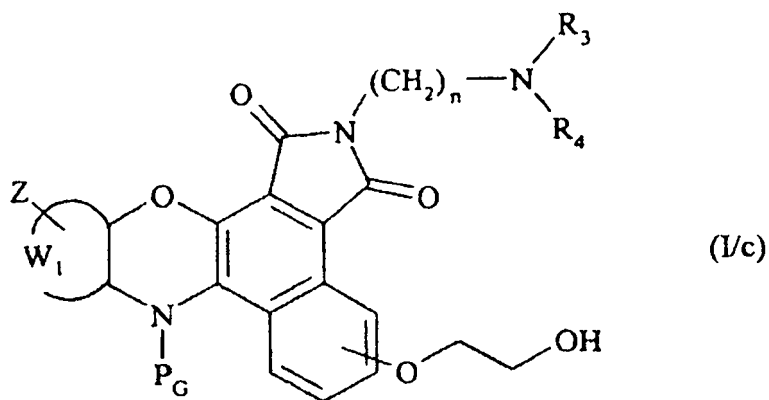
donde R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

♦ o bien se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (X), para conducir al compuesto de fórmula (XIV):



donde P_G , W_1 , y Z son como se han definido anteriormente,

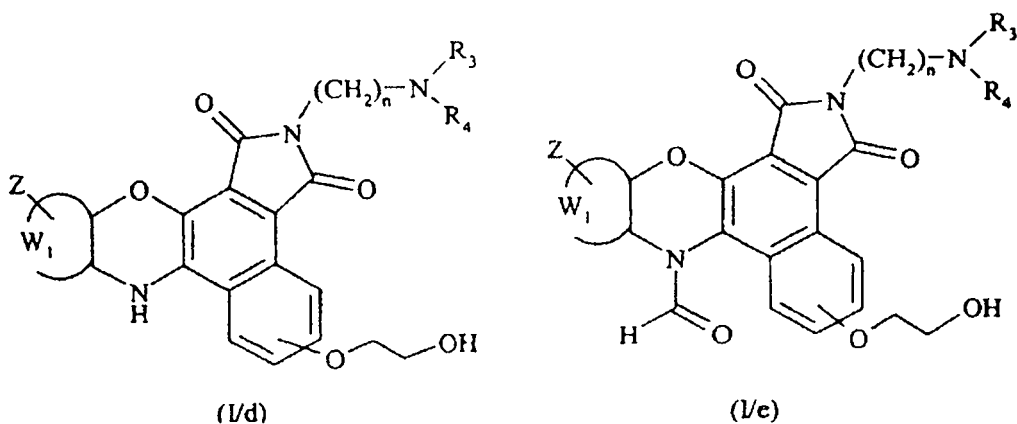
compuesto de fórmula (XIV) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (XII), para conducir al compuesto de fórmula (I/c), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



donde P_G , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/c) que:

- eventualmente o bien se someten a la acción de ácido fórmico para conducir a los compuestos de fórmulas (I/d) e (I/e), casos particulares de los compuestos de fórmula (I):



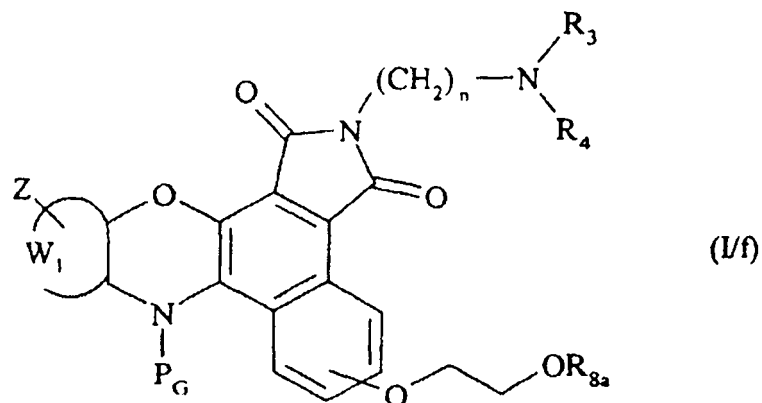
donde R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son se han definido anteriormente,

- o bien eventualmente se someten a la acción de un compuesto de fórmula (XV):



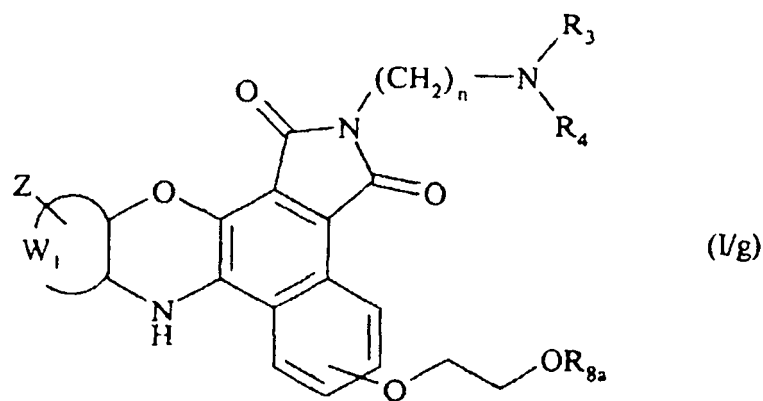
en la cual G representa un grupo saliente y R_{8a} , diferente del átomo de hidrógeno, toma la misma definición que R_8 en la fórmula (I),

para conducir al compuesto de fórmula (I/f), caso particular de los compuestos de fórmula (I),



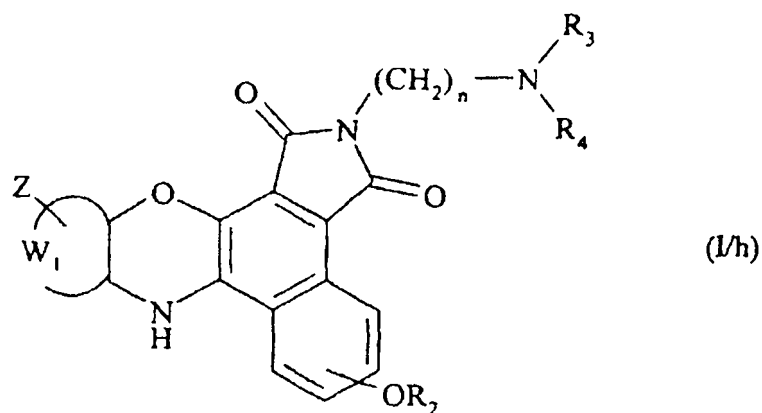
donde P_G , R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/f) de los cuales se desprotege eventualmente la función amino según métodos clásicos de la síntesis orgánica, para conducir al compuesto de fórmula (I/g), caso particular de los compuestos fórmula (I):



donde R_3 , R_4 , R_{8a} , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

los compuestos de fórmulas (I/b), (I/d) e (I/g) forman los compuestos de fórmula (I/h):



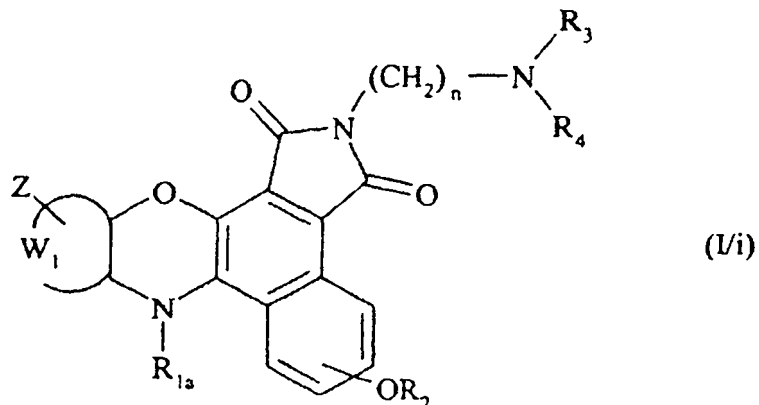
donde R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

compuestos de fórmula (I/h) que eventualmente se someten a la acción de un compuesto de fórmula (XVI):



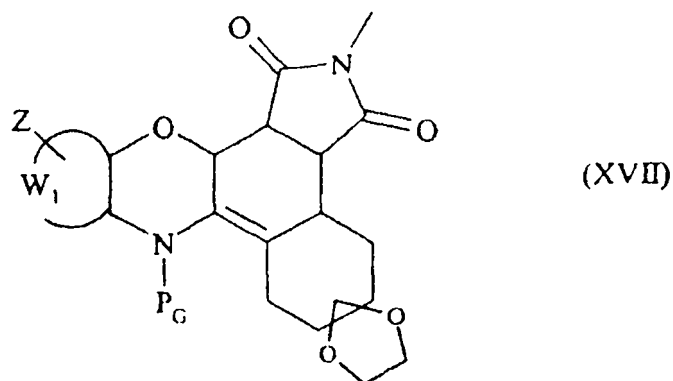
donde R_{1a} , diferente del átomo de hidrógeno, toma la misma definición que R_1 en la fórmula (I) y G es como se ha definido anteriormente,

para conducir al compuesto de fórmula (I/i), caso particular de los compuestos de fórmula (I):



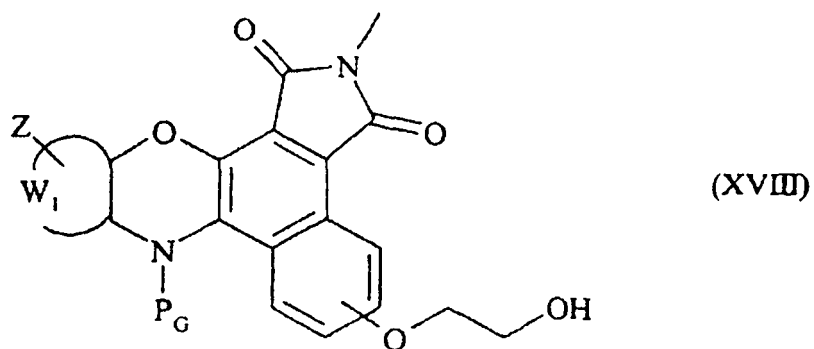
donde R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , W_1 , Z y n son como se han definido anteriormente,

- o bien se trata con N-metilmaleimida para conducir al compuesto de fórmula (XVII):



donde P_G , W_1 y Z son como se han definido anteriormente,

compuesto de fórmula (XVII) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (VII), para conducir al compuesto de fórmula (XVIII):



donde P_G , W_1 , y Z son como se han definido anteriormente,

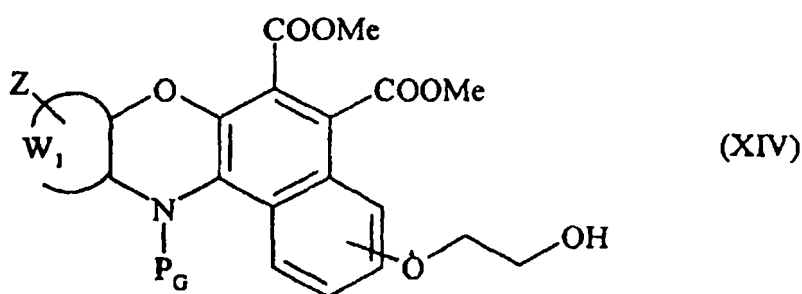
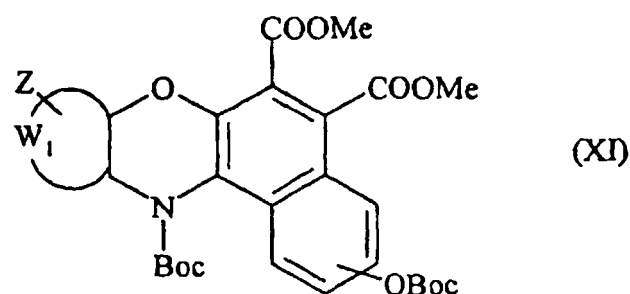
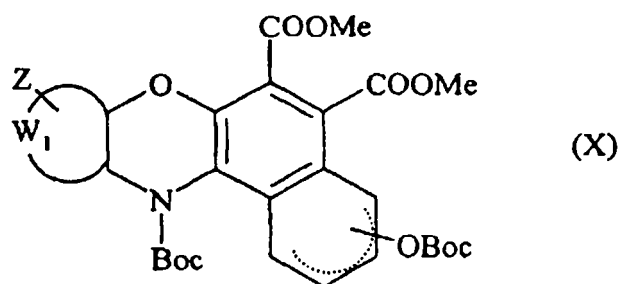
compuesto de fórmula (XVIII) que se somete a las mismas condiciones de reacción que el compuesto de fórmula (XII), para conducir al compuesto de fórmula (I/d) tal como se ha descrito anteriormente,

formando los compuestos de fórmulas (I/a) a (I/i) el conjunto de compuestos de fórmula (I), que llegado el caso se purifican según técnicas clásicas de purificación; que, si se desea, pueden ser separados en sus diferentes isómeros según técnicas clásicas de separación; y que se transforman, si se desea, en sus N-óxidos y, llegado el caso, en sus sales de adición de un ácido o de una base farmacéuticamente aceptables.

10. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, solo o en combinación con uno o varios excipientes o vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables.

11. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 10, útiles como medicamentos en el tratamiento de cánceres.

12. Compuestos de fórmulas (X), (XI) y (XIV):



útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).