

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 240 052**

51 Int. Cl.:

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07D 265/24 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

Ceī Ö I Jì /01 (2006.01)

Ceī Ö Gí /€ (2006.01)

Ceī Ö Gf/€ (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2000 E 00900082 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **24.10.2012 EP 1143977**

54

Título: **Derivados de 2-oxi benzoxazinona para el tratamiento de la obesidad**

30

Prioridad:

08.01.1999 GB 9900413

22.07.1999 GB 9917294

45

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

14.02.2013

73

Titular/es:

NORGINE B.V. (100.0%)

Hogehilweg 7

1101 CA Amsterdam ZO, NL

72

Inventor/es:

HODSON, HAROLD FRANCIS;

DOWNHAM, ROBERT;

MITCHELL, TIMOTHY JOHN;

CARR, BEVERLEY JANE;

DUNK, CHRISTOPHER ROBERT y

PALMER, RICHARD M.J.

74

Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 240 052 T7

DESCRIPCIÓN

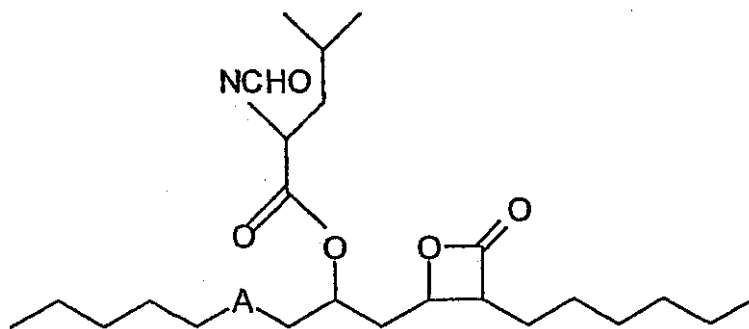
Derivados de 2-oxi benzoxazinona para el tratamiento de la obesidad

5 La presente invención proporciona compuestos conocidos y novedosos, su uso en la inhibición de un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster (*in vivo*, según aparece el enzima de manera natural), su uso en medicina y particularmente en la prevención y/o tratamiento de la obesidad o de un trastorno relacionado con la obesidad. También se proporcionan métodos para la prevención y/o tratamiento de la obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad y para promover/ayudar en la pérdida de peso no médica y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para las indicaciones mencionadas anteriormente. Con respecto a los nuevos compuestos, la invención también proporciona procesos para su fabricación, composiciones que los contienen y métodos para fabricar dichas composiciones.

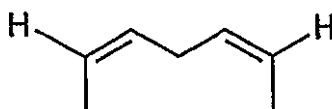
15 En los últimos 20 años, ha habido una tendencia en aumento de la obesidad en la población del mundo desarrollado. El aumento de la incidencia de la obesidad se debe en parte a la gran disponibilidad de alimento en numerosas tiendas al por menor y dietas occidentalizadas que tienen un alto contenido en grasas saturadas y menor contenido en fibra, de manera que el alimento es energéticamente denso. El estilo de vida de las poblaciones del mundo desarrollado se ha hecho también más sedentario con el aumento de la mecanización de la sociedad y la reducción estacionaria de industrias con trabajo manual intensivo. Ahora existe un desequilibrio energético entre la ingesta energética de calorías de alimentos altamente calóricos y el gasto de energía reducido necesario para un estilo de vida sedentario. Parte de los excesos de ingesta de energía se almacenan como grasas en el tejido adiposo, cuya acumulación durante un periodo de tiempo da como resultado la obesidad y puede ser un factor contribuyente significativo para otras enfermedades y trastornos.

25 La profesión médica reconoce ahora la obesidad como una enfermedad metabólica. En los Estados Unidos, se estima que el 25% de la población adulta se considera clínicamente obesa (índice de masa corporal > 30). La obesidad puede ser una afección debilitante que reduce la calidad de vida y aumenta el riesgo de trastornos relacionados tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión. Se ha estimado que 45 billones de dólares americanos de costes sanitarios o el 8% anual del total del gasto en salud son un resultado directo de la obesidad. Los enfoques tradicionales para el tratamiento del peso a largo plazo tales como dieta y ejercicio han resultado ineficaces en solitario para controlar la difusión de la obesidad. Hoy en día, más que nunca hay un interés considerable en desarrollar fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de la obesidad.

35 Los enfoques farmacológicos para el tratamiento de la obesidad se han centrado en el desarrollo de fármacos que aumentan el gasto energético o fármacos que reducen la ingesta energética. Un enfoque para la reducción de la ingesta energética es reducir la capacidad del cuerpo para digerir y absorber el alimento, en particular la grasa. Los enzimas clave implicados en la digestión de grasa son enzimas hidrolíticos. Los enzimas que degradan grasa más significativos son las lipasas, fundamentalmente, pero no exclusivamente, la lipasa pancreática que se secreta por el páncreas en el lumen intestinal. El inhibidor de lipasa lipstatina ha formado la base del fármaco anti-obesidad, orlistat. Orlistat es el objeto de la Publicación de la Solicitud de Patente Europea N° EP129748, que se refiere a compuestos de fórmula:



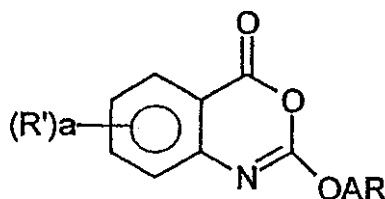
45 en la que A es $-(CH_2)_5-$ o;



50 y su uso para inhibir la lipasa pancreática y tratar la hiperlipidemia y la obesidad. Orlistat tiene como resto activo principal un grupo beta-lactona que reacciona para formar un éster con el grupo hidroxilo de la cadena lateral de la serina 152 en el sitio activo de la lipasa pancreática.

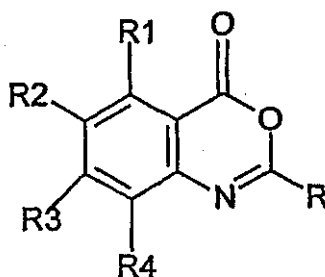
Aunque orlistat proporcionara un método eficaz para tratar la obesidad, sigue existiendo la necesidad de proporcionar fármacos y métodos alternativos para usar en el control y tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad y para ayudar a la pérdida de peso no médica. En la presente invención se proporcionan inhibidores de enzimas implicados en la degradación de grasas y que han demostrado ser eficaces en la prevención y/o tratamiento de la obesidad, enfermedad relacionada con la obesidad y/o en la promoción de la pérdida de peso cosmética.

La Patente de Estados Unidos N° 4.665.070 (Synterx) describe una amplia clase de 2-oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas de fórmula:



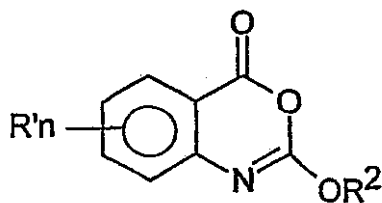
en la que a es un entero de 0-4; cada R' puede seleccionarse entre un amplio intervalo de sustituyentes; A es un enlace o un grupo alquileo con 1 a 8 átomos de carbono; R es H (excepto cuando A es un enlace) fenilo, imidazolilo o cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono pudiendo estar cualquiera de los anillos opcionalmente sustituido. Los grupos R' se dice que están preferiblemente en las posiciones 5 y/o 7 del anillo. Un valor preferido del grupo A es alquileo inferior que tiene 1-4 átomos de carbono. En los compuestos más preferidos A es etileno. Se dice que los compuestos son útiles como inhibidores de serina proteasa y para tratar las condiciones fisiológicas y patologías que se sabe que implican enzimas, o como anticonceptivos. La memoria descriptiva describe diversas afecciones y enfermedades que implican rutas enzimáticas, incluyendo inflamación, artritis, metástasis de células tumorales, enfisema pulmonar, síndrome de nódulo linfático mucocutáneo, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos y pancreatitis. Se sugiere también que los compuestos pueden tener actividad anti-parasitaria, anticoagulante y/o antiviral. En la Patente de Estados Unidos N° 4.745.116 también se describen compuestos similares.

La solicitud de Patente Internacional N° WO 89/07639 (BP Chemicals Ltd) describe composiciones de detergente en solución acuosa que comprenden un tensioactivo, un compuesto precursor capaz de dar lugar a un compuesto de peroxígeno en presencia de agua, un agente supresor de espuma de jabón, un aditivo detergente y un activador de blanqueo que puede tener la fórmula:



en la que R es entre otros, un grupo alcoxi y R₁, R₂, R₃ y R₄ (que pueden ser iguales o diferentes) se seleccionan entre H, halógeno, alquilo, alqueno, arilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, alquilamino, -COOR₅ y funciones carbonilo. El número de átomos de carbono en los grupos y restos alquilo no está definido, aunque los ejemplos específicos indican grupos y alcoxi alquilo inferiores, por ejemplo R puede ser etoxi.

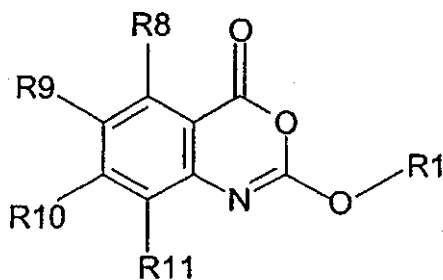
La Patente de Alemania del Este N° DD 246996A1 describe un proceso para preparar 2-alcoxi- y 2-ariloxi-3,1-benzoxazin-4-onas de la fórmula:



5 en la que R'n representa uno o más átomos de H y/u otros sustituyentes tales como alquilo, alcoxi, aralquilo, arilo, tiocianato, mercapto, alquiltio, halógeno o nitro, y R² representa un resto alquilo, aralquilo o arilo. Se dice que los compuestos son útiles como herbicidas y fungicidas y que tienen actividad como inhibidores de quimi tripsina. Son ejemplos específicos de R² etilo, bencilo y fenilo.

10 Ahora se ha descubierto que una clase particular de compuestos de benzoxazinona tiene actividad como inhibidores de lipasa.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto que comprende la fórmula (II):



15 (II)

20 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que requieren la inhibición de un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster; donde dicha afección es obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad; donde en la fórmula (II):

25 R¹ es un alquilo ramificado o no ramificado (interrumpido opcionalmente con uno o más átomos de oxígeno), alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, arilalquilo reducido, arilalqueno, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, arilo reducido, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido o un derivado sustituido de cualquiera de los grupos anteriores, donde los sustituyentes son uno o más independientemente de halógeno, alquilo, alquilo halosustituido, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido, arilalcoxi, ciano, nitro, -C(O)R⁴, -CO₂R⁵, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SR⁶, -C(O)CX¹X²NR⁶R⁷, -C(O)N(OH)R⁶, -C(O)NR⁵R⁴, -NR⁶C(O)R⁴, -CR⁶(NH₂)CO₂R⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶, -N(OH)C(O)NR⁶R⁷, -N(OH)C(O)R⁴, -NHC(O)NR⁶R⁷, -C(O)NHN⁶R⁷, -C(O)N(OR⁵)R⁶, con la condición de que cualquier sustituyente de heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados);

y donde:

35 R⁴ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido, -OR⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶ o -NR⁶R⁷;

40 R⁵ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido o heteroarilalquilo reducido; y

45 R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido o -(CH₂)_n(OR⁵)_m en la que n es de 1 a 12, preferiblemente de 2 a 10, donde m es 1-3 y R⁵ es más preferiblemente alquilo con 2 a 10 átomos de carbono; y

X¹ y X² son independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquinilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido o heteroarilalquilo reducido.

En los compuestos de fórmula (II) cualquier grupo y resto alquilo, alquenilo y alquinilo puede ser de cadena lineal (no ramificada) o de cadena ramificada. Los grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo de cadena lineal pueden con-
 5 tener de 1 a 30 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo de cadena ramificada pueden contener de 1 a 50 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 30 átomos de carbono.

Los valores preferidos para R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X^1 y X^2 son como se definen a continuación para las fórmulas (II) y
 10 (IIa). En particular, los valores preferidos para R^4 , R^5 y R^6 son como se definen para R^{13} a continuación en este documento y los valores preferidos para R^7 son como se definen para R^{14} a continuación en este documento.

Cada R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano,

o un grupo R^1 como se ha definido anteriormente,

o un grupo $R^{12}Q$ donde Q es O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO_2 o SO_2NH y R^{12} es hidrógeno o un grupo R^1 como se
 15 ha definido anteriormente,

o un grupo R^1R^2N , donde R^1 es como se ha definido anteriormente y R^2 es hidrógeno o R^1 , con la condición de que
 20 cualquier sustituyente de heteroátomo en R^1 y/o R^2 debe estar separado del sustituyente de heteroátomo aromá-
 tico por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados).

En este texto, "reducido", en el contexto de "heteroarilo reducido" y similares significa que está total o parcialmente
 25 saturado.

Los grupos arilo incluyen por ejemplo anillos monocíclicos o bicíclicos insaturados de hasta 12 átomos de carbono
 opcionalmente substituidos, tales como fenilo y naftilo y anillos bicíclicos parcialmente saturados tales como tetrahi-
 30 dronaftilo. Los ejemplos de substituyentes que pueden estar presentes en un grupo arilo incluyen uno o más de un
 halógeno, amino, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, fenoxi y fenoxi substituido con uno o más de halo, alquilo o alcoxi.

Un grupo o resto heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros opcional-
 mente substituido que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N y S. El anillo heterocíclico
 puede estar condensado opcionalmente con un anillo de fenilo. De esta forma, los ejemplos de grupos heteroarilo
 35 incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo,
 triazinilo, piridazilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazo-
 lilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzotiazolilo, piridopirrolilo. Los substituyentes
 adecuados incluyen uno o más de un halógeno, oxo, amino, nitro, alquilo, haloalquilo, alcoxi, fenoxi y fenoxi substi-
 tuido con uno o más halo, alquilo, haloalquilo o alcoxi.

Un grupo o resto heteroarilo reducido puede ser por ejemplo un derivado total o parcialmente saturado de los grupos
 40 heteroarilo mencionados anteriormente. De esta forma, los ejemplos de grupo heteroarilo reducido incluyen pirrolidi-
 nilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo y piperidinilo.

Los compuestos de fórmula (II) son inhibidores útiles de los enzimas implicados en la degradación de grasas. Prefe-
 45 riblemente, por lo tanto el primer aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (II) como
 se ha definido anteriormente en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida o profármaco
 del mismo, en la fabricación de un medicamento para el control o tratamiento de la obesidad, o de trastornos rela-
 cionados con la obesidad o para promover la pérdida de peso no médica.

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X^1 y X^2 son como se han definido anteriormente para la fórmula (I); y

Los valores preferidos de R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen a continuación para los compuestos de fórmula
 (IIa).

Más preferiblemente, un compuesto para usar de acuerdo con el primer aspecto de la invención comprende un com-
 55 puesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, amida o profármaco del mismo; donde:

R^1 es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene hasta 25, por ejemplo hasta 20 átomos de carbono, un
 arilo (por ejemplo fenilo opcionalmente substituido o 2-naftilo), un grupo arilalquilo donde el resto alquilo tiene hasta
 60 25, por ejemplo hasta 20 átomos de carbono, o un grupo arilarilo, donde el grupo arilalquilo o el grupo arilarilo puede
 estar separado mediante un espaciador, y donde el espaciador puede ser uno o más de un éster, amida, O, CH_2 o
 una cetona y donde cualquier grupo arilo es preferiblemente un fenilo, opcionalmente substituido con alquilo, haloal-
 quilo o halógeno;

R^8 es hidrógeno o flúor;

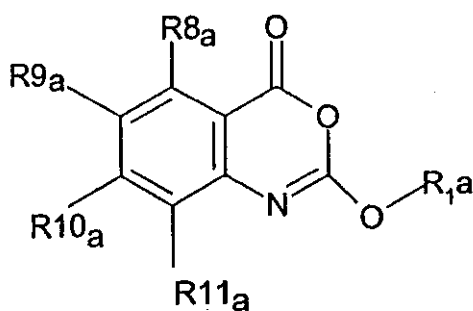
R⁹ es alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente metilo; alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente ciclopropilo; haloalquilo, preferiblemente trifluorometilo; o un halógeno, más preferiblemente cloro o flúor;

5 R¹⁰ es hidrógeno alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente metilo; alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente ciclopropilo; haloalquilo, preferiblemente trifluorometilo; o un halógeno, más preferiblemente cloro o flúor;

10 R¹¹ es hidrógeno, alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono preferiblemente metilo, o halógeno, preferiblemente flúor.

En particular, R¹ es un grupo alquilo no ramificado que tiene 12, 14, 15, 16, 17 ó 18 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Además de esta opción particular para R¹, R⁹ puede ser metilo.

15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (IIa):



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida de los mismos; donde:

20 R^{1a} es

(i) un alquilo con 10 a 30 átomos de carbono ramificado o no ramificado, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano y nitro y/o interrumpido opcionalmente con uno o más átomos de oxígeno, con la condición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos 2 átomos de carbono (preferiblemente saturados);

30 (ii) alqueno con 10 a 25 átomos de carbono, alqueno con 2 a 25 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, aril-alqueno con 2 a 25 átomos de carbono, heteroaril-alqueno con 2 a 25 átomos de carbono, heteroarilo reducido, heteroarilo reducido-alquilo con 1 a 25 átomos de carbono o un derivado sustituido de cualquiera de los grupos anteriores donde los sustituyentes son uno o más independientemente de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilo reducido, heteroarilo reducido-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano y nitro, con la condición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados);

40 (iii) un grupo alquilo con 1 a 9 átomos de carbono interrumpido con uno o más átomos de oxígeno y opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, heteroarilo reducido -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, NR¹³R¹⁴, OR¹³, SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano y nitro con la condición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados); o

50 (iv) un grupo alquilo con 1 a 9 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, SOR¹³, SO₂R¹³, NR¹³R¹⁴, OR¹³, SR¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³, ciano, nitro, arilo bicíclico, heteroarilo bicíclico, heteroarilo monocíclico y bicíclico reducido, y heteroarilo monocíclico distinto de imidazolilo;

(v) un grupo fenilo sustituido con un grupo seleccionado entre OR^{17} , $-COR^{13}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, arilalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo y heteroarilalquilo con 1 a 6 átomos de carbono; o

5 (vi) un arilo bicíclico, heteroarilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico reducido distinto de imidazolilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre OR^{17} , $-COR^{13}$, $-CO_2R^{13}$, SOR^{13} , SO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, arilalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo y heteroarilalquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

10 donde cada R^{13} y R^{14} representa independientemente hidrógeno, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, alqueno con 2 a 10 átomos de carbono, alquino con 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo reducido, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono y R^{17} representa hidrógeno o alqueno con 2 a 10 átomos de carbono, alquino con 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, arilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, heteroarilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo reducido, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono

15 y cada R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} y R^{11a} es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 1 a 10 átomos de carbono, cicloalcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $S(O)R^{15}$ o haloalquilo con 1 a 10 átomos de carbono;

donde cada R^{15} y R^{16} representa independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 10 átomos de carbono.

25 En los compuestos de fórmula (IIa):

Cuando R^{1a} representa un grupo definido en (i), éste es preferiblemente un grupo alquilo con 10 a 25 átomos de carbono, por ejemplo con 10 a 20 átomos de carbono ramificado o no ramificado, ventajosamente un grupo alquilo ramificado o no ramificado con 12 a 18 átomos de carbono por ejemplo con 14 a 18 átomos de carbono, interrumpido opcionalmente con uno o más átomos de oxígeno. Los sustituyentes opcionales para dichos grupos alquilo preferiblemente se seleccionan entre uno o más de arilo, por ejemplo fenilo; heteroarilo, por ejemplo tienilo; ariloxi, por ejemplo fenoxi; heteroariloxi, por ejemplo benzoxaziniloxi; $-CO_2R^{13}$, por ejemplo $COOH$; $NR^{13}R^{14}$, por ejemplo NH_2 ; $-CONR^{13}R^{14}$, por ejemplo $CONHCH_3$; ciano, nitro, halógeno y OH . Preferiblemente, cada R^{13} y R^{14} representa independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

35 Cuando R^{1a} representa un grupo definido por (ii) éste es preferiblemente un grupo alqueno o alquino ramificado o no ramificado con 10 a 25 átomos de carbono, por ejemplo con 10 a 20 átomos de carbono, ventajosamente un grupo alqueno o alquino ramificado o no ramificado con 14 a 18 átomos de carbono. Los sustituyentes opcionales preferidos son aquellos definidos como sustituyentes preferidos en el grupo (i).

40 Cuando R^{1a} representa un grupo definido en (iii), el grupo con 1 a 9 átomos de carbono contiene preferiblemente uno o dos átomos de oxígeno. Los sustituyentes opcionales preferidos son como se han definido anteriormente para los grupos (i) y (ii).

45 Cuando R^{1a} representa un grupo definido por (iv), los sustituyentes preferidos son como se han definido anteriormente para los grupos (i)-(iii).

50 Cuando R^{1a} representa un grupo definido por (v), los sustituyentes definidos se seleccionan entre OR^{17} , $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$ y arilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono. El grupo fenilo R^{1a} y cualquier grupo o resto fenilo adicional en el sustituyente puede estar sustituido también con uno o más de un halógeno, alquilo o haloalquilo.

55 Cuando R^{1a} representa un grupo definido por (vi), éste se selecciona preferiblemente entre naftilo, piridilo, pirrolilo y piperidinilo.

R^{1a} se selecciona preferiblemente entre los grupos (i) y (v) definidos anteriormente.

60 R^{1a} es preferiblemente alquilo con 10 a 20 átomos de carbono ramificado o no ramificado, interrumpido opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno y/o opcionalmente sustituido con uno o más de arilo, por ejemplo fenilo; ariloxi, por ejemplo fenoxi, donde el resto fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno o fenoxi; heteroarilo, por ejemplo tienilo; heteroariloxi, por ejemplo benzoxaziniloxi (que puede llevar opcionalmente un sustituyente oxo); ciano, nitro, $-CO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, OH y halógeno.

65 R^{1a} también es ventajosamente fenilo sustituido con uno o más, aunque más preferiblemente uno, de OR^{17} , $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$ y arilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono.

cada R¹³ y R¹⁴ representa independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

R¹⁷ representa preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halógeno o fenoxi, donde el resto fenilo puede estar opcionalmente sustituido también con alquilo, haloalquilo o halógeno.

5 Más preferiblemente R^{1a} es una cadena de alquilo no ramificado que tiene 14, 15, 16, 17, ó 18 átomos de carbono.

R^{8a} es preferiblemente hidrógeno o halógeno, por ejemplo flúor; más preferiblemente hidrógeno.

10 R^{9a} es preferiblemente hidrógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente metilo, alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente ciclopropilo, haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente trifluorometilo o un halógeno, preferiblemente cloro o flúor;

15 R^{11a} es preferiblemente hidrógeno, halógeno, por ejemplo flúor; o alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 1-6 átomos de carbono, por ejemplo metilo.

20 Preferiblemente en los compuestos de fórmula (IIa) al menos uno de R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} representa un sustituyente distinto de hidrógeno. De esta forma, por ejemplo R^{8a} puede representar un átomo de hidrógeno y R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son como se han definido anteriormente. En otra realización preferida, cada uno de R^{8a} y R^{11a} representa un átomo de hidrógeno, R^{9a} representa un sustituyente como se ha definido anteriormente y R^{10a} representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente. En una realización adicional R^{8a}, R^{9a} y R^{10a} representan hidrógeno y R^{11a} representa un sustituyente como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilo. Más preferiblemente, cada uno de R^{8a}, R^{10a} y R^{11a} representa un átomo de hidrógeno y R^{9a} representa un sustituyente como se ha definido anteriormente, ventajosamente un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, especialmente metilo.

30 Otro grupo más de compuestos novedosos dentro del alcance de la fórmula (II) es en el que R¹ es como se ha definido para la fórmula (II) y al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo con 8 a 20 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo con 8 a 10 átomos de carbono. Más preferiblemente en esta realización, cualquiera de R⁹ o R¹⁰ representa un grupo alquilo con 8 a 10 átomos de carbono y los demás sustituyentes en el anillo de benceno son todos hidrógeno.

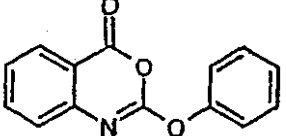
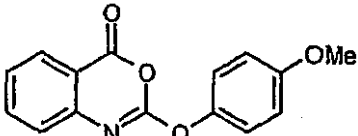
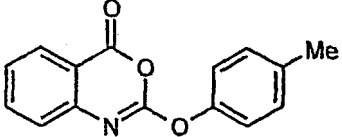
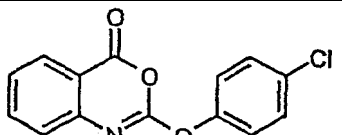
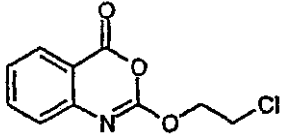
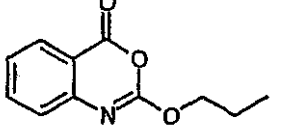
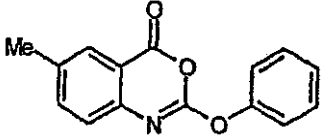
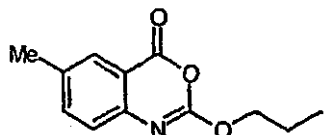
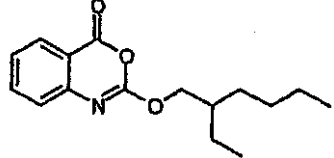
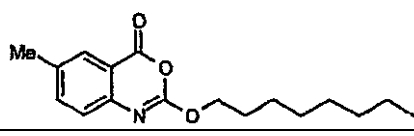
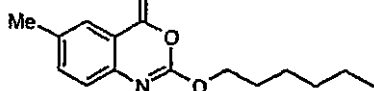
35 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores incluyen las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y sulfúrico y similares, dando metanosulfonato, benzenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, clorhidrato y sulfato, y similares, respectivamente o aquellos derivados de bases tales como bases orgánicas e inorgánicas. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas para la formación de sales de compuestos para esta invención incluyen los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos de amonio, litio, sodio, calcio, potasio, aluminio, hierro, magnesio, cinc y similares. Las sales pueden formarse también con las bases orgánicas adecuadas. Dichas bases adecuadas para la formación de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con compuestos de la presente invención incluyen bases orgánicas que no son tóxicas y que son suficientemente fuertes para formar sales. Dichas bases orgánicas son bien conocidas en la técnica y pueden incluir aminoácidos tales como arginina y lisina, mono-, di- o trihidroxialquilaminas tales como mono-, di- y trietanolamina, colina, mono-, di- y trialquilaminas, tales como metilamina, dimetilamina y trimetilamina, guanidina; N-metilglucosamina; N-metilpiperazina; morfolina; etilendiamina; N-bencilfenetilamina; tris(hidroximetil) aminometano; y similares.

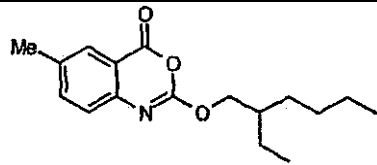
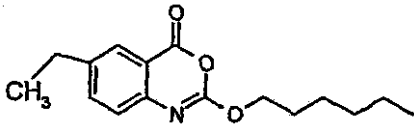
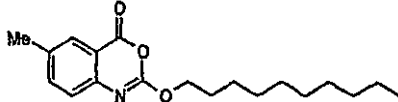
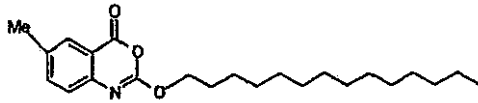
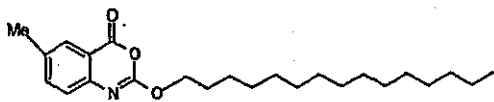
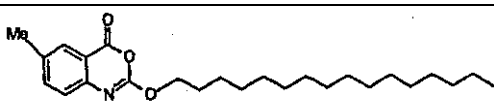
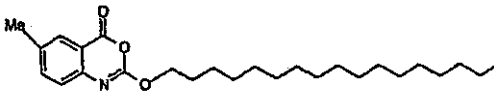
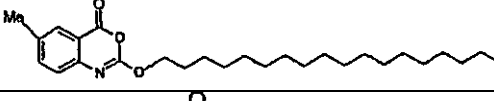
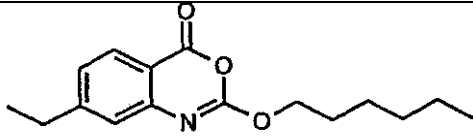
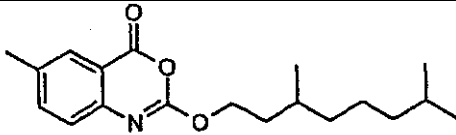
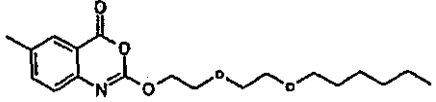
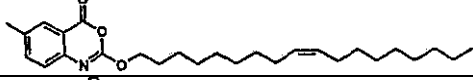
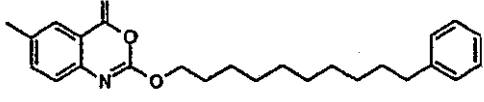
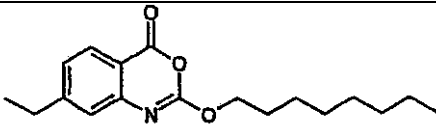
45 Las sales pueden prepararse de una manera convencional usando métodos bien conocidos en la técnica. Las sales de adición de ácidos de dichos compuestos básicos pueden prepararse disolviendo los compuestos de base libre de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención en solución acuosa o acuosa alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen el ácido necesario. Cuando un compuesto de fórmula (II) contiene una función ácida, puede prepararse una sal básica de dicho compuesto haciendo reaccionar dicho compuesto con una base adecuada. El ácido o sal básica puede separarse directamente o puede obtenerse concentrando la solución, por ejemplo, por evaporación. Los compuestos de esta invención pueden existir también en formas solvatadas o hidratadas.

55 Los compuestos representativos de acuerdo con el primer aspecto de la invención son aquellos que incluyen:

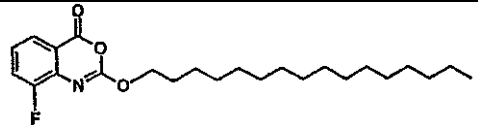
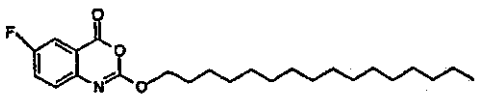
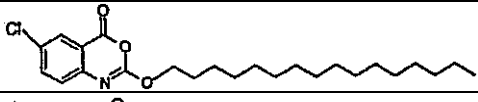
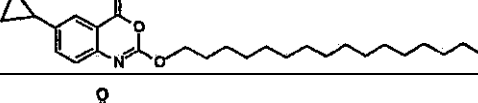
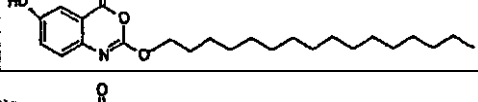
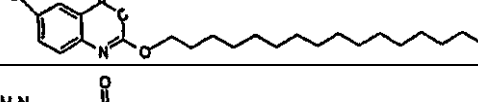
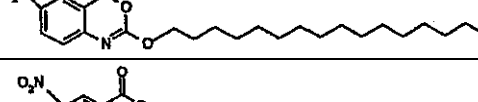
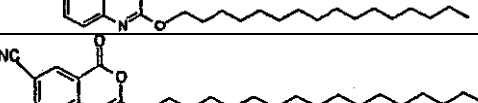
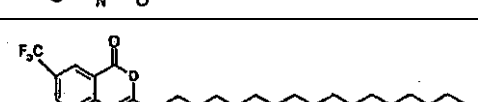
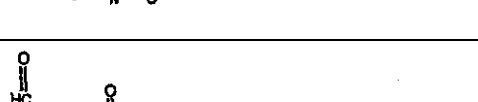
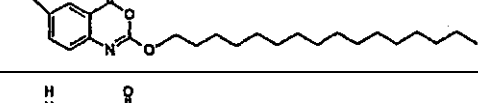
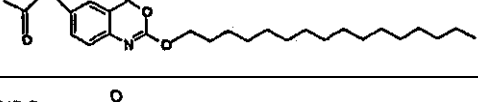
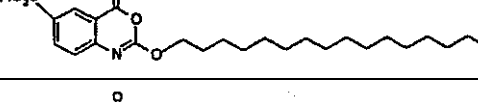
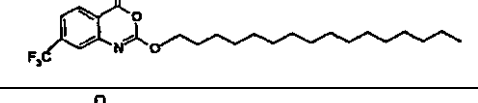
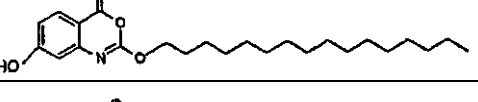
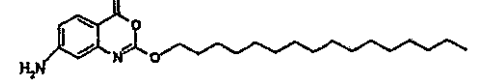
Tabla 1

Número de Referencia	Estructura	Nombre del Compuesto
1		2-Etoxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

2		2-Fenoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
3		2-(4-Metoxifenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
4		2-(4-Metilfenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
5		2-(4-Clorofenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
6		2-(2-Cloroetoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
7		2-Propoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
8		6-Metil-2-fenoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
9		6-Metil-2-propoxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
10		2-(2-Etilhexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
11		6-Metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
12		2-Hexiloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

13		2-(2-Etilhexiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
14		6-Etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
15		2-Deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
16		6-Metil-2-tetradeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
17		6-Metil-2-pentadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
18		2-Hexadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
19		2-Heptadeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
20		6-Metil-2-octadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
21		7-Etil-2-hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
22		2-(3,7-Dimetiloxiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
23		2-[2-(2-Hexiloxietoxi)etoxi]-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
24		(Z)-6-Metil-2-(octadeca-9-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
25		6-Metil-2-(10-fenildeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
26		7-Etil-2-ottiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

27		2-Octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
28		6-Metoxi-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
29		6-Metil-2-(4-fenoxifenoxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
30		2-Hexiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
31		2-Dodeciloxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
32		6-Yodo-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
33		7-Butil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
34		6-Metil-2-(8-feniloctiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
35		6-Metil-2-(4-fenilbutiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
36		6-Metil-2-(12-fenildodeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
37		(Z)-6-Metil-2-(octadeca-11-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
38		6-Metil-2-(octadeca-11-iniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
39		6-Metil-2-[-10(tien-2-il)-deciloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
40		5-Fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

41		8-Fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
42		6-Fluoro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
43		6-Cloro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
44		6-Ciclopropil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
45		2-Hexadeciloxi-6-hidroxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
46		2-Hexadeciloxi-6-mercapto-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
47		6-Amino-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
48		2-Hexadeciloxi-6-nitro-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
49		6-Ciano-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
50		2-Hexadeciloxi-6-trifluorometil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
51		6-Formil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
52		6-Acetamido-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
53		2-Hexadeciloxi-6-sulfo-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
54		2-Hexadeciloxi-7-trifluorometil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
55		2-Hexadeciloxi-7-hidroxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
56		7-Amino-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

57		7-Ciclopropil-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
58		7-Cloro-2-hexadeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
59		2-Hexadeciloxi-4H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona
60		(E)-2-(Hexadeca-5-eniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
62		2-(2-Naftiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
64		2-(3-Piridiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
65		2-(2-Pirroliloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
66		2-(2-Piperidiniloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
67		2-[6-(2-Pirrol)ilhexiloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
69		2-(14-Cianotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
70		2-(14-Nitrotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
71		2-(15-Metoxipentadeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
72		2-(15-Fenilpentadeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
73		2-(14-Carboxitetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

74		2-(14-Aminotetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
75		2-(14-Hidroxitetradeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
76		2-(12-N-Metilcarbamoidododeciloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
77		2-Hexadeciloxi-6,7-dimetil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
78		5-Metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
79		7-Octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
80		6-Octil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
81		2-(5-Cloropentiloxi)-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
82		2,2'-(1,16-Hexadecilidenodioxi)-bis-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
83		6,8-Dimetil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
84		6-Metil-2-(6-fenoxihexiloxi)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona
85		6-Metil-2-[6-(4-fenoxifenoxi)hexiloxi]-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

Los compuestos representativos del segundo aspecto de la invención son aquellos que incluyen los números de compuesto 15-20, 22-25, 29, 31, 33, 36-77 y 79-85 de la tabla 1.

- 5 Los compuestos numerados con 15-20, 22-25, 29, 31, 33, 36-77 y 79-85 de la Tabla 1 son novedosos y como tales forman realizaciones preferidas de la presente invención.

Los compuestos preferidos de fórmula (II) mostrados en la Tabla 1 incluyen los compuestos con los números 4, 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 26, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 35 y 78.

Los compuestos preferidos de fórmula (IIa) mostrados en la Tabla 1 incluyen los compuestos con los números 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 29, 31, 36, 37, 38, 39, 79, 80, 81, 82, 84 y 85.

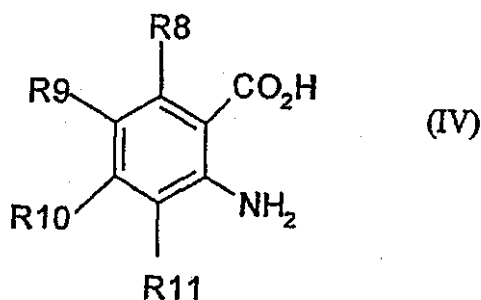
Son compuestos particularmente preferidos de fórmula (IIa):

- 5 15: 2-Deciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona
 16: 6-Metil-2-tetradeciloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona
 10 18: 2-Hexadeciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona.

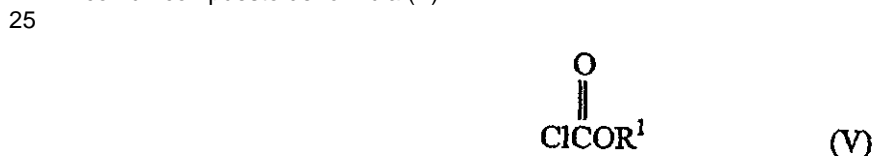
Los compuestos preferidos de la invención mostrados anteriormente se extienden a los tautómeros de los mismos, así como (aunque sin limitación) a sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o amidas.

- 15 Un tercer aspecto de la invención proporciona un proceso para la fabricación de uno cualquiera o más de los nuevos compuestos o derivados de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención. Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto novedoso de fórmula (II) en particular un compuesto de fórmula (IIa), comprendiendo dicho proceso:

- 20 Proceso (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

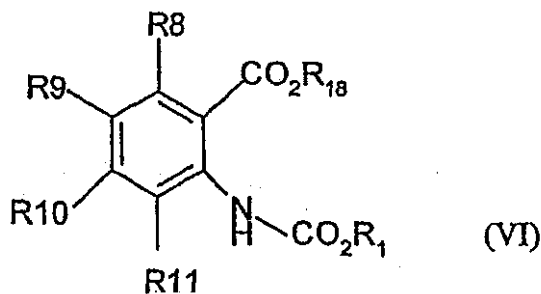


con un compuesto de fórmula (V):



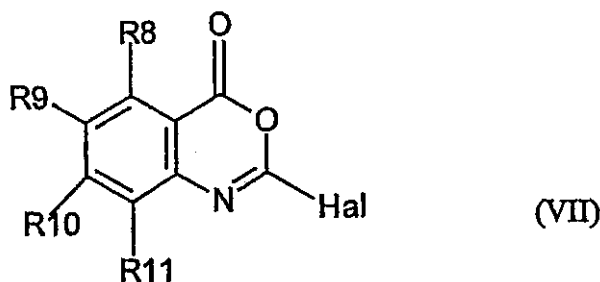
o

- 30 Proceso (B) ciclar un compuesto de fórmula (VI)



- 35 en la que R¹ y R⁸-R¹¹ son como se han definido anteriormente en este documento y R¹⁸ es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono. o:

Proceso (C) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



con un compuesto de fórmula (VIII):

5



o:

10 Proceso (D) convertir un compuesto de fórmula (I), (II) o (IIa) en un compuesto diferente de fórmula (IIa) mediante por ejemplo,

(i) reducción de un compuesto de fórmula (IIa) donde cualquiera de R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} contiene un grupo o resto alqueno o alquino, al grupo o resto alquilo o alqueno correspondiente; o

15

(ii) alquilación de un compuesto de fórmula (IIa) donde uno o más de R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} representa un átomo de halógeno.

20 El proceso (A) puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un cloroformiato de fórmula (V). El proceso se realiza preferiblemente en condiciones básicas, por ejemplo usando piridina. La reacción puede enfriarse para evitar el sobrecalentamiento. El intermedio carbamato resultante se cicla después por reacción con un exceso de cloroformiato o por adición de otro reactivo de ciclación, que promueve el cierre del anillo. Los reactivos de ciclación adecuados incluyen por ejemplo cloroformiato de metilo, carbonildiimidazol, anhídrido acético, fosgeno, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un agente de acoplamiento peptídico tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC).
25 El reactivo de ciclación es preferiblemente fosgeno, trifosgeno o cloruro de tionilo. Los especialistas en la técnica entenderán que cuando se usa un cloroformiato para realizar la ciclación, éste puede proporcionarse empleando un exceso del compuesto de fórmula (V). Sin embargo, preferiblemente se emplea un cloroformiato de bajo peso molecular por motivos de coste y facilidad de retirada del alcohol resultante.

30 Los compuestos de fórmula (V) para usar en el proceso (A) pueden prepararse mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo por reacción del alcohol correspondiente R^1OH con fosgeno en un disolvente tal como tolueno. El producto puede aislarse de una manera convencional retirando el disolvente y los subproductos volátiles.

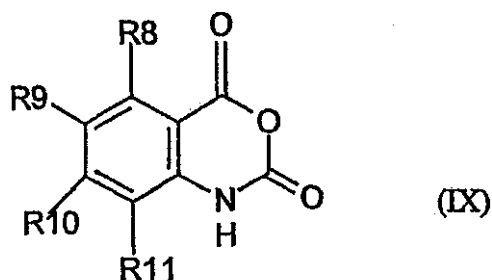
35 El proceso (B) puede realizarse por reacción de un compuesto (VI) en el que R^{18} es hidrógeno, en presencia de un reactivo de ciclación, por ejemplo un cloroformiato de alquilo, por ejemplo como se describe para el proceso (A). Como alternativa puede ciclarse un compuesto (VI) por tratamiento con un agente de deshidratación tal como ácido sulfúrico concentrado.

40 Los compuestos (VI) en los que R^{18} es un grupo alquilo pueden prepararse haciendo reaccionar el éster correspondiente de fórmula (IV) por ejemplo con fosgeno y una base tal como piridina para dar el isocianato correspondiente, seguido de tratamiento con un alcohol R^1OH . Si se desea, el éster (es decir, donde R^{18} es alquilo) puede hidrolizarse al ácido correspondiente ($R^{18}=H$) usando por ejemplo hidróxido de litio, por ejemplo en tetrahidrofurano acuoso o dioxano acuoso.

45

Se entenderá que el proceso (A) se desarrolla también mediante un intermedio de fórmula (VI) y por lo tanto es una variante del proceso (B).

50 El proceso (C) puede realizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un alcohol R^1OH en presencia de una base, por ejemplo una base de Huning (diisopropiletilamina). Puede prepararse un compuesto de fórmula (VII) a partir del anhídrido correspondiente de fórmula (IX)



por reacción, por ejemplo con oxiclورو de fósforo (POCl_3) a una temperatura elevada, por ejemplo 100°C .

- 5 El propio anhídrido de fórmula (IX) puede obtenerse por ciclación de un compuesto de fórmula (IV), usando por ejemplo fosgeno o un equivalente sintético.

En el proceso (D), la reducción de un grupo alqueno o alquínico puede realizarse por ejemplo por hidrogenación catalítica usando por ejemplo paladio al 10% sobre carbono en un disolvente alcohólico, tal como etanol, en una atmósfera de gas hidrógeno.

La alquilación de acuerdo con el proceso (D)(ii) puede realizarse usando un proceso de Stille u otro proceso de acoplamiento cruzado catalizado con paladio usando por ejemplo un tetra-alquilestaño tal como tetrametilestaño y $\text{PhCH}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ en HMPA a una temperatura elevada, por ejemplo $50\text{-}100^\circ\text{C}$. Como materiales de partida pueden emplearse otros haluros o pseudohaluros, por ejemplo triflatos.

Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer y segundo aspecto de la invención (es decir compuestos de fórmulas (II) y (IIa)) para usar en medicina. Las características preferidas del primer y segundo aspecto de la invención se aplican también al cuarto aspecto. Los detalles adicionales del cuarto aspecto de la invención se muestran a continuación en el texto.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con el primer y/o segundo aspecto de la invención para usar en la inhibición de una enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster. Esto incluye usos tanto *in vivo* como *in vitro* y otros usos tales como usos industriales. Dicho enzima es uno que cataliza la degradación de un sustrato que contiene una funcionalidad éster por adición de agua, dando como resultado la escisión de un enlace químico. Dichos enzimas están implicados en procesos clave en el cuerpo. Los enzimas de acuerdo con esta invención incluyen lipasas (hidrolizan ésteres de ácidos grasos), esterasas (hidrolizan ésteres) y fosfatasas (hidrolizan ésteres de fosfato).

El enzima es preferiblemente una lipasa. Las lipasas incluyen lipasa pancreática, lipasa gástrica, lipasa lipoproteica, lipasa lingual, lipasa de tejido adiposo, lipasa sensible a hormonas, fosfolipasa A1, A2, B, C, D, etc., lipasa hepática y otras lipasas de triacil, diacil y monoacilglicerol en el cuerpo del mamífero. Se conocen también muchas lipasas similares en plantas, hongos y microorganismos.

También se incluyen enzimas esterasas y enzimas fosfatasas. Los enzimas esterasas incluyen esterasa de hígado de cerdo, colesteroesterasa, retinilesterasa, 1-alquil-2-acetilglicerofosfolina esterasa, hidrolasas de éster carboxílico y colesterol esterasa. Los enzimas fosfatasas incluyen serina/treonina fosfatasas PP1, PP2 y PP3, fosfoproteína fosfatasa, fosfatasa de cadena ligera de miosina, proteína fosfoproteína 2C y proteína tirosina fosfatasa.

Los compuestos de acuerdo con la invención, para usar en medicina, fundamentalmente son para usar en relación con la prevención y/o tratamiento de una afección médica tal como obesidad, hiperlipemia, hiperlipidemia y enfermedades relacionadas tales como hiperglicemia (diabetes de tipo 2), hipertensión, enfermedades cardiovasculares, apoplejía, enfermedades gastrointestinales y afecciones gastrointestinales. Los compuestos de acuerdo con el primer y segundo aspecto de la invención son útiles en estas o otras afecciones debido a su capacidad para inhibir un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster (*in vivo*, según aparece el enzima de manera natural). La invención también se refiere a la pérdida de peso no médica, tal como pérdida de peso cosmética e incluye la mejora del aspecto corporal en general. A lo largo de este texto, la prevención y/o tratamiento de cualquier trastorno significa cualquier efecto que mitiga cualquier daño o cualquier trastorno médico, en cualquier extensión, e incluye la prevención y el propio tratamiento. El término "tratamiento" significa cualquier mejora del trastorno, enfermedad, síndrome, afección, dolor o una combinación de 2 o más de los mismos.

Evidentemente, una aplicación importante de la invención está en relación con la pérdida de peso (de todas las clases descritas anteriormente) en seres humanos. Sin embargo, la invención se aplica a la pérdida de peso médica y no médica en cualquier animal cuyo metabolismo de las grasas y derivados de las grasas implica un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster (*in vivo*, según aparece el enzima de

manera natural). Por lo tanto, la invención tiene una aplicación veterinaria y es particularmente útil en relación con la pérdida de peso médica y no médica en animales de compañía tales como mascotas gatos y perros, así como en animales que proporcionan carne para el consumo humano. En este último caso, la aplicación de la presente invención es reducir el contenido de grasa para proporcionar un producto con carne más magra.

Se cree también que los compuestos pueden ser útiles para reducir los niveles de toxinas (por ejemplo dioxinas y PCB) almacenadas en la grasa corporal. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que aumentando la cantidad de grasa no digerida que pasa a través del cuerpo se potencia la infusión de toxinas desde la grasa almacenada en el cuerpo a las grasas de la sangre, y por lo tanto al intestino.

Un sexto aspecto de la invención proporciona una composición que comprende un nuevo compuesto de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los vehículos y/o diluyentes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen almidón, manitol, lactosa, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa (u otro azúcar), carbonato de magnesio, gelatina, aceite, alcohol, detergentes, emulsionantes o agua (preferiblemente estéril) de calidad farmacéutica. La composición puede ser una preparación mixta de una composición o puede ser una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial (incluyendo administración).

Los compuestos de acuerdo con la invención para usar en las indicaciones mencionadas anteriormente pueden administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo mediante administración oral (incluyendo por inhalación), parenteral, a través de la mucosa (por ejemplo bucal, sublingual, nasal), rectal o transdérmica y las composiciones pueden adaptarse en consecuencia.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en forma de líquidos o sólidos, por ejemplo, soluciones, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida generalmente está compuesta por una suspensión o solución del compuesto o una sal fisiológicamente aceptable en un vehículo o vehículos líquidos adecuados acuosos o no acuosos, por ejemplo agua, etanol, glicerina, polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, conservante, aromatizante o agente colorante.

Puede prepararse una composición en forma de un comprimido usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa microcristalina.

Puede prepararse una composición en forma de cápsula usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, los polvos, gránulos o perlas que contienen el ingrediente activo puede prepararse usando vehículos convencionales y llenando después con ellos una cápsula de gelatina dura. Como alternativa, puede prepararse una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión se carga después en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el ingrediente activo contra la degradación según pasa a través del tracto alimentario, por ejemplo mediante un recubrimiento externo de la formulación en un comprimido o cápsula.

Las composiciones parenterales típicas están compuestas por una solución o suspensión del compuesto o sal fisiológicamente aceptable en un vehículo estéril acuoso o no acuoso o un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la solución puede liofilizarse y reconstituirse después con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal u oral pueden formularse convenientemente en forma de aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades únicas o multidosis en forma estéril en un envase cerrado herméticamente, que puede tomar la forma de un cartucho o recambio para usar con un dispositivo de atomización. Como alternativa, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de medida que se pretende desechar una vez agotados los contenidos del recipiente. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación de aerosol pueden tomar también la forma de una bomba-atomizador.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, donde el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y, goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal están convenientemente en forma de supositorios (que contienen una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao), pesarios, comprimidos vaginales, espumas o enemas.

5 Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen pomadas, geles, parches e inyecciones incluyendo inyecciones de polvo.

Convenientemente, la composición está en forma de una dosificación unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

10 Las composiciones del sexto aspecto de la invención son útiles en la prevención y/o tratamiento de la obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, otras pérdidas de peso médicas y pérdidas de peso relacionadas no médicas. Las características preferidas de este aspecto de la invención son como se ha descrito anteriormente para el primer a quinto aspectos de la invención.

15 Un séptimo aspecto de la invención proporciona un proceso para la fabricación de una composición de acuerdo con el sexto aspecto de la invención. La fabricación puede realizarse mediante técnicas convencionales bien conocidas en la técnica e implica combinar un compuesto de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención y el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en cualquier forma incluyendo un comprimido, un líquido, una cápsula y un polvo, o en forma de producto alimentario, por ejemplo un alimento funcional. En este último caso, el propio producto alimentario puede actuar como vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la invención se proporcionan para la prevención y/o tratamiento de la obesidad o de un trastorno relacionado con la obesidad, preferiblemente en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable (como para el sexto aspecto de la invención). Los trastornos relacionados con la obesidad incluyen hiperlipemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, apoplejía, enfermedades gastrointestinales y enfermedades gastrointestinales. El compuesto o composición se administra preferiblemente a un paciente en necesidad del mismo y en una cantidad suficiente para prevenir y/o tratar los síntomas de la afección, trastorno o enfermedad. Para todos los aspectos de la invención, particularmente los médicos, la administración de un compuesto o composición tiene un régimen de dosificación que en último lugar determinará el médico que lo está tratando y que tendrá en consideración factores tales como el compuesto que se está usando, el tipo de animal, la edad, el peso, la gravedad de los síntomas, el método de administración, las reacciones negativas y/o otras contraindicaciones. Los intervalos de dosificación definidos específicos pueden determinarse mediante ensayos clínicos de diseño convencional, controlando el progreso y la recuperación del paciente. Dichos ensayos pueden usar un diseño de dosis en escala usando un bajo porcentaje de la dosis máxima tolerada en animales como dosis de partida en el hombre.

25 Los compuestos fisiológicamente aceptables de la invención generalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre 30 mg y 1000 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo calculada como la base libre, administrándose el compuesto de 1 a 4 veces por día. Convenientemente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

30 Un octavo aspecto de la invención proporciona un método cosmético (no terapéutico) para mantener un peso dado, o para la pérdida de peso cosmética, comprendiendo el método la administración de un compuesto de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención, preferiblemente en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable (como para el sexto aspecto de la invención). El compuesto o composición preferiblemente se administra a un sujeto en necesidad o que desee el mismo y en una cantidad suficiente para mantener un peso dado o para una pérdida de peso cosmética.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

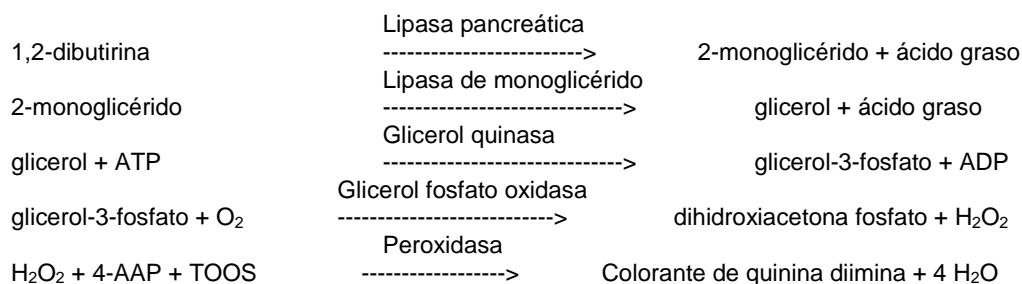
55 Métodos de Ensayos Biológicos y Resultados

Compuestos de Ensayo

60 Los compuestos de benzoxazinona usados en los siguientes ensayos se identifican por el número de referencia asignado en la Tabla 1 anterior de este documento.

Medida de la actividad lipasa usando un ensayo colorimétrico con un colorante de quinina diimina

65 Se midió la actividad inhibidora de los compuestos seleccionados para la lipasa pancreática en el siguiente ensayo disponible en Sigma Ltd (Lipasa-PSTM, número de catálogo 805-A):



El glicerol liberado de la acción de la lipasa pancreática y del monoglicérido se oxidó para liberar H₂O₂. La etapa de reacción de peroxidasa produce después un colorante de quinina que es de color rosa y que absorbe luz a una longitud de onda de 550 nm.

5

Inhibidor

Los compuestos de ensayo individuales se disolvieron en DMSO (dimetilsulfóxido) a 10 mM. Se usó DMSO para evitar cualquier problema con los compuestos que fueran insolubles en agua. Para los compuestos individuales, se calculó la IC₅₀ (concentración a la que la actividad lipasa se inhibe a la mitad del máximo), midiendo la actividad inhibitora a partir de curvas logarítmicas de dosis-respuesta usando un intervalo de concentraciones del inhibidor

10

Resultados

Se ensayó un intervalo de compuestos en el ensayo colorimétrico con colorante de quinina diimina que proporciona un método rápido para medir la actividad inhibitora de lipasa. Ninguno de los compuestos ensayados interfirió con la reacción colorimétrica, es decir, no dieron falsos resultados positivos.

15

Se observó un intervalo de actividades inhibitoras para los compuestos de benzoxazinona ensayados, indicando que estos compuestos son inhibidores de la lipasa pancreática humana. Los siguientes compuestos tenían una IC₅₀ de ≤ 100 nM:

20

Los compuestos 9, 11-16, 18-22, 23, 24-39, 77, 78, 79-82, 84 y 85.

Medida de la actividad de enzima lipasa usando un método de valoración con NaOH

25

Se midió la actividad inhibitora de los compuestos seleccionados para la lipasa pancreática en el ensayo descrito en Pasquier *et al*; 1996, Vol 7, *Nutritional Biochemistry*, 293-302.

Se construyeron curvas logarítmicas dosis/respuesta usando un intervalo de concentraciones del inhibidor.

30

Resultados

Se ensayaron compuestos de benzoxazinona seleccionados en el ensayo de valoración con NaOH. En este ensayo, se registra la actividad de la lipasa pancreática porcina en un sistema que contiene micelas lipídicas. Estas condiciones son similares por lo tanto a las encontradas en el tracto gastrointestinal.

35

Se observó un intervalo de actividades inhibitoras para los compuestos de benzoxazinona ensayados en este ensayo, indicando que estos compuestos son inhibidores de la lipasa pancreática porcina. Los siguientes compuestos tenían una IC₅₀ de ≤ 1 μM:

40

Los compuestos 1, 2, 4, 6-9, 1-16, 18, 22-25, 27-36, 37-39, 78, 82, 84 y 85.

Los resultados demuestran que varias de las benzoxazinonas seleccionadas son inhibidores de la digestión de grasas y que estos compuestos pueden ser particularmente adecuados para el tratamiento de la obesidad.

45

Medida de la actividad de tripsina

Se disolvió tripsina porcina (Boehringer) a una concentración de 1 mg/ml en MOPS (ácido 3-[N-Morfolino]propanosulfónico) 100 mM, pH 7,3, que contenía CaCl₂ 2 mM. Antes de su uso, el enzima se diluyó 500 veces para dar una concentración final de 2 μg/ml.

50

Los compuestos seleccionados se almacenaron de manera rutinaria como soluciones madre 5 mM disueltas en DMSO (dimetilsulfóxido) a -20°C. Para el ensayo, se descongelaron alícuotas y se realizó una serie de diluciones (x100, x200, x1.000, x2.000, x10.000, x20.000 y x100.000) en MOPS 100 mM, pH 7,3, que contenía CaCl₂ 2 mM. El substrato Bz-Phe-Val-Arg-pNA (Benzoil-fenilalanil-valil-arginina-*p*-nitroanilida) se disolvió en DMSO para dar una

55

solución 10 mM. Inmediatamente antes de su uso, el sustrato se diluyó a 0,3 mM (30 µl/ml) en MOPS 100 mM que contenía CaCl₂ 2 M.

El ensayo se realizó por triplicado en una placa de ELISA de 96 pocillos. Se añadieron secuencialmente 10 µl de 2 µg/ml de tripsina, 26 µl de inhibidor diluido y 190 µl de sustrato. Las placas se incubaron después a 37°C en un Lector de Microplacas BioRad Benchmark. La velocidad de liberación de la *p*-nitroanilina se midió a 405 nM durante 10 minutos con respecto a la del enzima sin inhibidor.

Medida de la actividad de quimiotripsina

Se disolvió quimiotripsina bovina (Sigma Tipo 11, N° de Catálogo C4129) a una concentración de 1 mg/ml en Tris 100 mM a pH 7,8. Antes de su uso, el enzima se diluyó 20 veces inmediatamente antes de su uso, con el mismo tampón.

Los compuestos seleccionados se almacenaron de manera rutinaria como soluciones madre 5 mM disueltas en DMSO (dimetilsulfóxido) a -20°C. Para el ensayo, se descongelaron alícuotas y se realizó una serie de diluciones (x20, x100, x200, x1.000, x2.000, x10.000, x20.000 y x100.000) en Tris 100 mM a pH 7,8. El sustrato H-Ala-Ala-Phe-*p*-nitroanilida (H-alanil-alanil-fenilalanina-*p*-nitroanilida) (Bachem N° de Catálogo L-1095) se disolvió en DMSO para dar una solución madre 10 mM y se almacenó a 4°C hasta su uso. Inmediatamente antes de su uso, el sustrato se diluyó a una concentración final de 0,3 mM (30 µl/ml) justo antes de su uso.

El ensayo se realizó por triplicado en una placa de ELISA de 96 pocillos. Se añadieron secuencialmente 10 µl de 50 µg/ml de quimiotripsina, 50 µl de inhibidor diluido y 190 µl de sustrato. Las placas se incubaron después a 37°C en un Lector de Microplacas BioRad Benchmark. La velocidad de liberación de la *p*-nitroanilina se midió a 405 nM durante 10 minutos con respecto a la del enzima sin inhibidor.

Resultados

Se midió la selectividad del compuesto 18 para la lipasa pancreática humana, tripsina y quimiotripsina en los ensayos descritos anteriormente. Se evaluó la actividad inhibidora del compuesto 18 para la lipasa en el ensayo colorimétrico del colorante quinina diimina.

A 500 nM, el compuesto 18 había inhibido el 98,7% de la actividad de la lipasa pancreática pero sólo el 4% de la actividad tripsina y el 12,5% de la actividad quimiotripsina. Por lo tanto, el compuesto 18 es un inhibidor de lipasa muy selectivo.

Ensayo de Modelo de Ratón

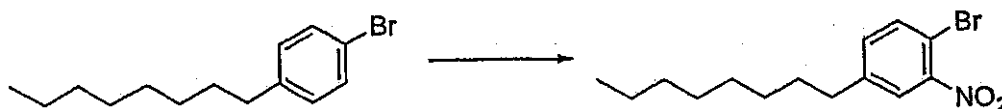
Se evaluó el compuesto 18 en un modelo de ratón como se describe en Isler *et al.*, *British Journal of Nutrition*, 1995, 73: 851-862 y se descubrió que era un inhibidor potente de lipasa.

Síntesis de Intermedios

Síntesis de ácidos antranílicos 4-substituidos

Ejemplo: ácido 4-octil antranílico (ácido 4-octil-2-aminobenzoico)

Método basado en el de L.A. Paquette *et al.* *J.Am.Chem.Soc.*, 99, 3734 (1981)



Se enfrió una solución de 1-bromo-4-octilbenzene (9,9 g, 36 mmol) en ácido sulfúrico (20 ml) en un baño de hielo. A esta se le añadió ácido nítrico (1,44 ml, 36 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una porción adicional de ácido nítrico (0,07 ml, 1,75 mmol), continuando la agitación durante 20 minutos más. La mezcla se vertió en carbonato potásico acuoso, que se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con carbonato potásico acuoso saturado, agua y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 1%/hexano) retiró el regioisómero no deseado (principal) y dio el material deseado en forma de un aceite amarillo (1,7 g, 5,4 mmol).



5 Se calentaron a reflujo el sustrato (1,7 g, 5,4 mmol), cianuro de cobre (I) (0,553 g, 5,9 mmol) y piridina (20 ml) a 150°C durante 2 días. La concentración al vacío y la purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc del 10% al 20%/hexano) dio el material deseado en forma de un aceite pardo (739 mg, 2,8 mmol)



10 El sustrato (694 mg, 2,7 mmol) se calentó a 150°C en una mezcla de agua (2 ml), AcOH (1 ml) y ácido sulfúrico (1 ml) durante 2 días. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua (x 2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el material deseado (744 mg, 2,7 mmol).

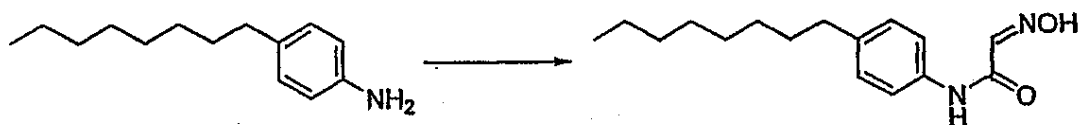


15 El material de partida (744 mg, 2,7 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y a esto se le añadió una suspensión de paladio al 10% sobre carbono (40 mg) en etanol (4 ml). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y después con hidrógeno (1 atm), después de lo cual se mantuvo la agitación durante una noche. Se añadieron porciones adicionales de catalizador (5 mg y 25 mg), completándose la reacción después de 24 horas más. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, aclarando minuciosamente con metanol y acetato de etilo. La concentración dio el ácido antranílico (597 mg, 2,4 mmol) de una pureza suficiente para usar sin purificación adicional; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,79-0,81 (3H, m, Me), 1,12-1,36 (10H, m, 5 x CH₂), 1,52 (2H, s.a. ArCH₂CH₂), 2,45 (2H, s.a. ArCH₂), 6,42 (2H, s.a. 2 x ArH), 7,74 (1H, s.a. ArH); m/z (ES⁺) (MH⁺).

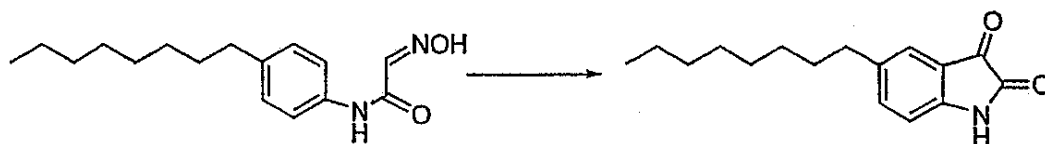
25 Síntesis de ácidos antranílicos 5-substituidos

Ejemplo: ácido 5-octil antranílico

Método basado en el de B.R. Baker et al. J.Org.Chem 17, 141 (1952)

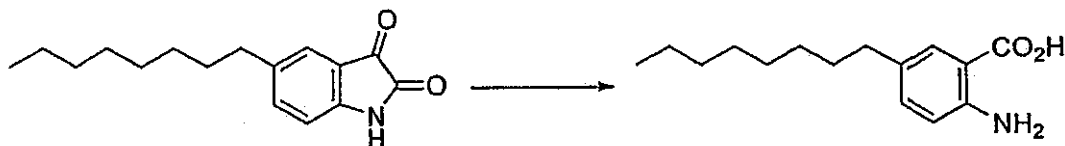


30 Se disolvió cloral hidratado (3,97 g, 24 mmol) en agua (50 ml). A esta solución se le añadió secuencialmente sulfato sódico anhidro (5,5 g, 39 mmol), 4-octil anilina (5 ml, 22 mmol), agua (15 ml), ácido clorhídrico concentrado (2,3 ml) y una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (4,5 g en 22 ml, 65 mmol). La mezcla heterogénea se calentó a 95°C durante 2 horas y después a 110°C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado pardo se filtró y se lavó con agua. Esto se disolvió en diclorometano, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 5,6 g de material bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 20%/hexano) para dar el material deseado (2 g, 7,2 mmol).



40

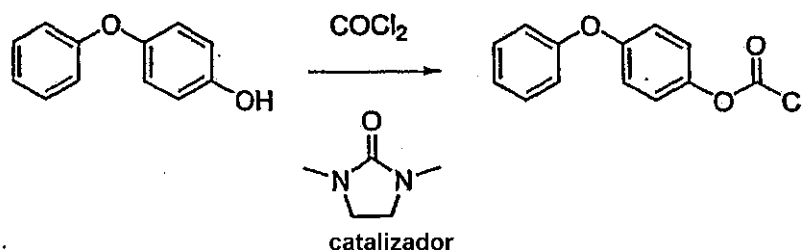
La oxima (1,8 g, 6,5 mmol) se añadió a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (13 ml) y agua (1 ml) a 60°C durante el transcurso de 15 minutos. Después, la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después, se extrajo con acetato de etilo (x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua hasta que los lavados se hicieron neutros. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar la isatina en forma de un sólido rojo (1,5 g, 5,8 mmol), que se usó sin purificación adicional.



Se calentó una mezcla de isatina (1,5 g, 5,8 mmol) e hidróxido sódico 1,5 M (13 ml) a 50°C. El calor se retiró y se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% (1,5 ml), a una velocidad que mantuvo la temperatura a 50-55°C. Después se permitió que la reacción se enfriara y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La acidificación a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado provocó que el producto precipitara. El líquido se retiró por decantación y el sólido se lavó con agua. El sólido se repartió entre agua y diclorometano y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el ácido antranílico deseado (1,4 g, 5,6 mmol). No se necesitó purificación adicional: δ (400 MHz, CDCl₃) 0,81 (3H, t, J = 6,6 Me), 1,20-1,23 (10H, m, 5 x CH₂), 1,49 (2H, s.a, ArCH₂CH₂), 2,41-2,44 (2H, m, ArCH₂), 6,55 (1H, d, J 8,3 ArH), 7,09 (1H, d, J 8,3, ArH), 7,65 (1H, s, ArH); m/z (ES⁺) 250 (MH⁺).

Preparación de cloroformatos de arilo

Ejemplo: cloroformiato de 4-fenoxifenilo

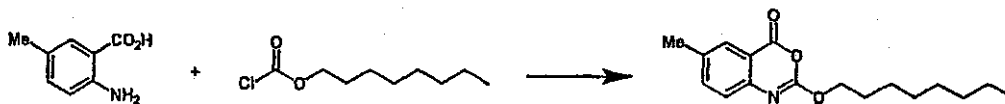


Se calentaron 4-fenoxifenol (1,68 g, 9 mmol), 1,4-dimetilimidazolidin-2-ona (0,051 ml, 0,45 mmol) y una solución de fosgeno (4,5 ml de una solución al 20% en tolueno, 9 mmol) a 40°C durante 30 minutos. La temperatura se incrementó después a 80°C y se añadieron 5 porciones más de solución de fosgeno (cada una de 2,25 ml, 4,5 mmol) a intervalos de 30 minutos. 30 minutos después de la última adición, se permitió que la solución se enfriara a t.a. y se dejó en reposo durante una noche. Se añadió una alícuota a la MeOH/piridina para formar el carbamato de metilo estable, después de lo cual la tlc (EtOAc al 10%/hexano) mostró una desaparición casi completa del material de partida. La solución de cloroformiato se usó directamente en la preparación del compuesto 29, usando el procedimiento descrito a continuación en el Ejemplo 4.

Síntesis de compuestos novedosos de acuerdo con la invención

Ejemplo 1

6-metil-2-octiloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (número de referencia 11)

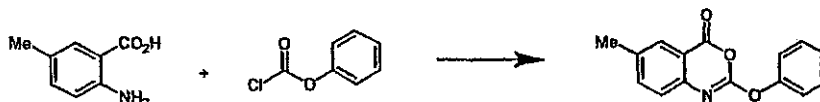


Una solución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (302 mg, 2 mmol) en piridina (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con cloroformiato de octilo (1,15 ml, 6 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y

se agitó durante 4 horas. La piridina se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó con HCl 1 M (10 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido oleoso naranja pálido. La recristalización en hexano dio el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (144 mg, 25%); δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 0,68 (3H, t, *J* 7, CH₂CH₃), 1,26-1,40 (10H, m, 5 x CH₂), 1,73 (2H, tt, *J*, *J* 7, OCH₂CH₂), 2,35 (3H, s, CH₃), 4,35 (2H, t, *J* 7, OCH₂), 7,34 (1H, d, *J* 8, Ph), 7,65 (1H, d, *J* 8, Ph), 7,83 (1H, s, Ph); m/z (ES⁺) 290 (MH⁺).

Ejemplo 2

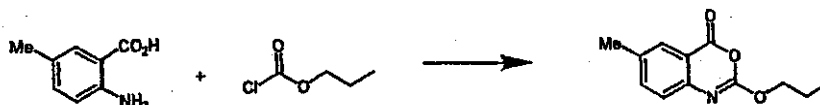
10 6-metil-2-fenoxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona(número de referencia 8)



15 Una solución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (1,0 mg, 6,6 mmol) en piridina (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (3,3 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, durante este tiempo la piridina se retiró al vacío. El residuo se lavó con agua (20 ml) y secó al vacío. La recristalización en tolueno dio el producto deseado en forma de un sólido pardo pálido (692 mg, 41%); δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,40 (3H, s, CH₃), 7,33-7,45 (3H, m, Ph), 7,48-7,55 (3H, m Ph), 7,63 (1H, d, *J* 8, Ph), 7,89 (1H, s, Ph-*H*5); m/z (ES⁺) 254 (MH⁺).

Ejemplo 3

20 2-propoxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona(número de referencia 9)



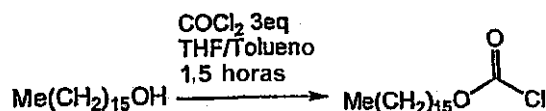
25 Una solución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (1,0 mg, 6,6 mmol) en piridina (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con cloroformiato de octilo (3,0 ml, 26 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, tiempo después del cual la piridina se retiró al vacío. El residuo se lavó con agua (25 ml) y secó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (0,96 g, 66%); δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,03 (3H, t, *J* 7, CH₂CH₃), 1,82 (2H, tc, *J*, *J* 7, CH₂CH₃), 2,46 (3H, s, CH₃), 4,42 (2H, t, *J* 7, OCH₂), 7,40 (1H, d, *J* 8 Ph), 7,71 (1H, d, *J* 8, Ph), 7,89 (1H, s, Ph); m/z (ES⁺) 219 (MH⁺).

Ejemplo 4

30 2-hexadeciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona(compuesto 18)

Preparación 1

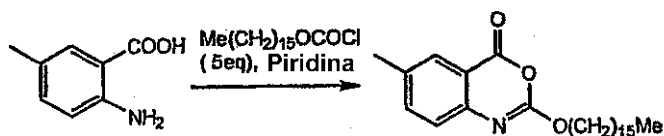
35 Etapa 1:



40 Se disolvió 1-hexadecanol (0,78 g, 3,2 mmol, 1 eq.) en la cantidad mínima de THF, en una atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió una solución al 20% de fosgeno en tolueno (2,34 ml, 5 mmol, 1,5 eq.). Después de 45 minutos, se añadió una segunda porción similar de solución de fosgeno. Después de 45 minutos más, el aparato de purgó con nitrógeno (lavado a la salida con hidróxido sódico 5 M) para retirar el exceso de fosgeno.

45 Etapa 2:

50



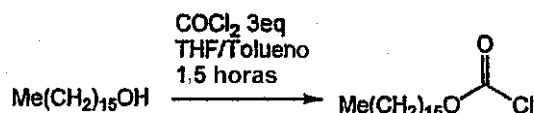
Se disolvió ácido 2-amino-5-metilbenzoico (100 mg, 0,64 mmol, 0,2 eq.) en piridina (10 ml). Se añadió gota a gota la solución de cloroformiato mediante una jeringa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml, x2), una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml, x 2), agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con diisopropilamina/acetato de etilo/hexano 1:5:94 para dar un sólido blanco (40 mg, 15%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,87 (3H, t, J 6,8, CH₂CH₃), 1,24-1,45 (26H, m, 13 x CH₂), 1,75-1,83 (2H, m, OCH₂CH₂), 2,41 (3H, s, ArCH₃), 4,41 (2H, t, J 6,7, OCH₂), 7,30 (1H, d, J 8,3, ArH), 7,51 (1H, dd, J 8,5, 2,0, ArH), 7,90 (1H, d, J 1,1, ArH); m/z (ES⁺) 402 (MH⁺); p.f.: 72-73°C.

Los cromatogramas de capa fina (disolvente: diisopropilamina al 1%/acetato de etilo al 5%/hexano al 94%) se visualizaron con UV y ácido fosfomolibdico en etanol (R_f (compuesto 18) = 0,6).

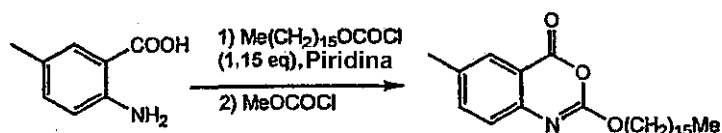
Preparación 2

Etapa 1:



Se disolvió 1-hexadecanol (5,01 g, 20,6 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió a una solución al 20% de fosgeno en tolueno (29 ml, 62,5 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el aparato se purgó con nitrógeno (se lavó a la salida con hidróxido sódico 5 M) para retirar el exceso de fosgeno.

Etapa 2:



Se disolvió ácido 2-amino-5-metilbenzoico (2,71 g, 17,9 mmol, 0,87 eq.) en piridina (24 ml) y se añadió a la solución de cloroformiato preparada anteriormente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 horas. Se añadió lentamente el cloroformiato de metilo (13,6 ml, 176 mmol, 8,5 eq.) y después la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (15 ml) y ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y después se concentraron para dar un sólido. Éste se suspendió en pentano (5 ml), se filtró, después se suspendió en acetonitrilo (5 ml), se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (diisopropilamina al 1,5% en diclorometano) para dar un sólido blanco (2,51 g, 31%); δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,87 (3H, t, J 6,8, CH₂CH₃), 1,24-1,45 (26H, m, 13 x CH₂), 1,75-1,83 (2H, m, OCH₂CH₂), 2,41 (3H, s, ArCH₃), 4,41 (2H, t, J 6,7, OCH₂), 7,30 (1H, d, J 8,3, ArH), 7,51 (1H, dd, J 8,5, 2,0, ArH), 7,90 (1H, d, J 1,1, ArH); m/z (ES⁺) 402 (MH⁺); p.f.: 72-73°C.

Ejemplo 5

Los otros compuestos mostrados en la Tabla 1 pueden prepararse de una manera similar a la de los Ejemplos 1 a 4 anteriores, en particular se preparan los siguientes compuestos usando los materiales de partida indicados:

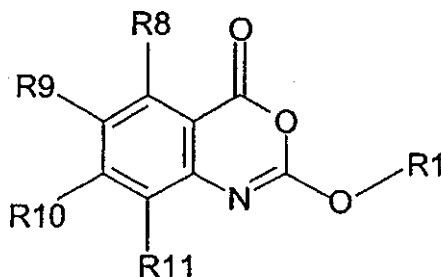
Número de Compuesto	Material de partida 1	Material de partida 2
4	ácido 2-aminobenzoico	cloroformiato de 4-metilfenilo
5	ácido 2-aminobenzoico	cloroformiato de 4-clorofenilo
8	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	cloroformiato de fenilo
10	ácido 2-aminobenzoico	cloroformiato de 2-etilhexilo
11	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	cloroformiato de octilo
12	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	cloroformiato de hexilo
13	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	cloroformiato de 2-etilhexilo
14	ácido 2-amino-5-etilbenzoico	cloroformiato de hexilo
15	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	decanol
16	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	1-tetradecanol
17	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	1-pentadecanol
19	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	1-heptadecanol
20	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	1-octadecanol
21	ácido 4-etil-2-aminobenzoico	cloroformiato de hexilo
22	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	3,7-dimetiloctan-1-ol
23	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	2-(2-hexiloxietoxi)etanol
24	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	Z-9-octadecen-1-ol
25	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	10-fenildecán-1-ol
26	4-etil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
27	ácido 2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
28	ácido 5-metoxi-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
29	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	4-fenoxifenol
30	ácido 2-aminobenzoico	cloroformiato de hexilo
31	ácido 2-aminobenzoico	1-dodecanol
32	ácido 5-yodo-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
33	ácido 4-butil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
34	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	8-feniloctan-1-ol
35	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	4-fenilbutan-1-ol
36	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	12-fenildodecan-1-ol
37	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	Z-11-octadecen-1-ol
38	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	11-octadecín-1-ol
39	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	10-(2-tienil)decan-1-ol
78	ácido 6-metil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
79	ácido 4-octil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
80	ácido 5-octil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
81	ácido 5-metil-2-aminobenzoico	5-cloropentan-1-ol
82	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	1,16-hexadecanodiol
83	ácido 3,5-dimetil-2-aminobenzoico	cloroformiato de octilo
84	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	6-fenoxihexan-1-ol
85	ácido 2-amino-5-metilbenzoico	6-(4-fenoxifenoxi)hexan-1-ol

La descripción anterior detalla compuestos, composiciones, métodos y usos específicos que pueden emplearse para la realización práctica de la presente invención. Sin embargo, los especialistas en la técnica sabrán como usar métodos alternativos fiables para obtener realizaciones alternativas de la invención que se incluyen en este documento.

5

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto que comprende la fórmula (II):



5

(II)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones que requieren la inhibición de un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster, siendo dicha afección obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad.

donde en la fórmula (II):

15

R¹ es un alquilo ramificado o no ramificado (opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo reducido, arilalquenilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, arilo reducido, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido o un derivado sustituido de cualquiera de los grupos anteriores, donde los sustituyentes son , independientemente, uno o más de un halógeno, alquilo, alquilo halosustituido, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido, arilalcoxi, ciano, nitro, -C(O)R⁴, -CO₂R⁵, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SR⁶, -C(O)CX¹X²NR⁶R⁷, -C(O)N(OH)R⁶, -C(O)NR⁵R⁴, -NR⁶C(O)R⁴, -CR⁶(NH₂)CO₂R⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶, -N(OH)C(O)NR⁶R⁷, -N(OH)C(O)R⁴, -NHC(O)NR⁶R⁷, -C(O)NHN⁶R⁷, o -C(O)N(OR⁵)R⁶, con la condición de que cualquier sustituyente de heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados);

25

y donde:

30

R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido, -OR⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶ o -NR⁶R⁷;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido; y

35

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, heteroarilalquilo reducido o -(CH₂)_n(OR⁵)_m, donde n es de 1 a 12, preferiblemente de 2 a 10, donde m es 1-3 y R⁵ es más preferiblemente alquilo con 2 a 10 átomos de carbono; y

40

X¹ y X² son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo reducido, o heteroarilalquilo reducido;

cada R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano

45

o un grupo R¹, como se ha definido anteriormente,

o un grupo R¹²Q, donde Q es O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO₂, o SO₂NH₂ y R¹² es hidrógeno o un grupo R¹ como se ha definido anteriormente,

50

o un grupo R¹R²N, donde R¹ es como se ha definido anteriormente y R² es hidrógeno o R¹, con la condición de que cualquier sustituyente de heteroátomo en R¹ y/o R² debe estar separado del sustituyente de heteroátomo aromático por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados).

55

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el compuesto de fórmula (II), R¹ es un grupo alquilo ramificado o no ramificado de hasta 25 átomos de carbono; un grupo arilo; un grupo arilalquilo donde el resto

alquilo tiene hasta 25 átomos de carbono; o un grupo arilarilo donde el grupo arilalquilo o el grupo arilalquilo puede estar separado mediante un espaciador, y donde el espaciador puede ser uno o más de un éster, amida, O, CH₂ o cetona;

5 R⁸ es hidrógeno o flúor;

R⁹ es alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; haloalquilo; o un halógeno;

10 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono; haloalquilo; o un halógeno; y

R¹¹ es hidrógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono o un halógeno

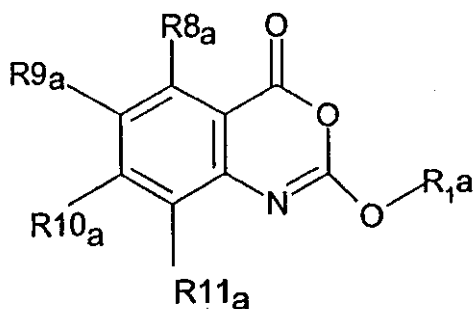
15 3. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde dicho trastorno relacionado con la obesidad se selecciona entre hiperlipemia, hiperlipidemia, hiperglicemia (diabetes de tipo II), hipertensión, enfermedades cardiovasculares, apoplejía, enfermedades gastrointestinales y afecciones gastrointestinales.

20 4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde dicho medicamento es para reducir los niveles de toxinas en la grasa corporal.

5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el medicamento es para la administración a seres humanos

25 6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el medicamento es para la administración a animales.

30 7. Un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo, donde:

35 R^{1a} es

(i) un alquilo con 10 a 30 átomos de carbono ramificado o no ramificado, opcionalmente sustituido independientemente con uno o más de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano, y nitro y/u opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de hidrógeno, con la condición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados);

45 (ii) alqueno con 10 a 25 átomos de carbono, alquino con 2 a 25 átomos de carbono, cicloalqueno con 3 a 6 átomos de carbono, aril-alqueno con 2 a 25 átomos de carbono, heteroaril-alqueno con 2 a 25 átomos de carbono, heteroarilo reducido, heteroarilo reducido-alquilo con 1 a 25 átomos de carbono o un derivado sustituido de cualquiera de los grupos anteriores, donde los sustituyentes son independientemente uno o más de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo reducido, heteroarilo reducido-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, aril-alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano, y nitro, con la con-

dición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados);

(iii) un grupo alquilo C₂₋₉ interrumpido por uno o más átomos de oxígeno y sustituido opcional e independientemente con uno o más de cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, heteroarilo reducido, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, OR¹³, SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -NR¹⁴C(O)R¹³, halógeno, ciano, y nitro, con la condición de que cualquier heteroátomo en R¹ debe estar separado del átomo de oxígeno exocíclico (o de cualquier otro heteroátomo) por al menos dos átomos de carbono (preferiblemente saturados); o

(iv) un grupo alquilo con 1 a 9 átomos de carbono sustituido con un grupo seleccionado entre -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, OR¹³, SR¹³, C(O)NR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³, tetrahidronaftilo, piridilo, pirrolilo, piperidinilo, ciano, nitro, arilo bicíclico, heteroarilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico reducido, heteroarilo monocíclico distinto de imidazolilo;

(v) un grupo fenilo sustituido con un grupo seleccionado entre -OR¹⁷, -COR¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo y heteroaril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; o

(vi) un arilo bicíclico, heteroarilo bicíclico, heteroarilo monocíclico o bicíclico reducido, o un grupo heteroarilo monocíclico distinto de imidazolilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre OR¹⁷, -COR¹³, -CO₂R¹³, SOR¹³, SO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)R¹³; alquilo con 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, arilo, aril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, heteroarilo y heteroaril-alquilo con 1 a 6 átomos de carbono;

donde cada R¹³ y R¹⁴ representa independientemente hidrógeno, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo reducido o heteroarilalquilo con 1 a 10 átomos de carbono reducido y R¹⁷ representa hidrógeno o alquenilo con 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo con 2 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo con 3 a 6 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo, heteroaril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, heteroarilo reducido o heteroaril-alquilo con 1 a 10 átomos de carbono reducido.

y cada R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} es independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol, alquilo con 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo con 1 a 10 átomos de carbono, cicloalcoxi con 1 a 10 átomos de carbono, C(O)R¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, S(O)R¹⁵ o haloalquilo con 1 a 10 átomos de carbono;

donde cada R¹⁵ y R¹⁶ representa independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 10 átomos de carbono.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde R^{1a} es alquilo con 10 a 20 átomos de carbono ramificado o no ramificado, opcionalmente interrumpido por uno o dos átomos de oxígeno y/u opcionalmente sustituido con uno o más de arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, ciano, nitro, -CO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, OH y halógeno, donde cada R¹³ y R¹⁴ representa independientemente hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o 8 donde R^{1a} es una cadena alquilo no ramificada que tiene 14, 15, 16, 17 o 18 átomos de carbono.

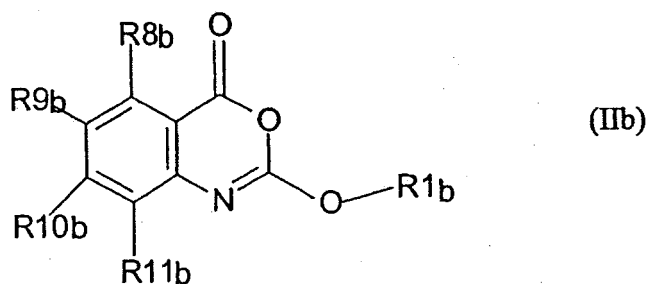
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde R^{8a} es hidrógeno o halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, donde R^{9a} es hidrógeno; alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un halógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, donde R^{10a} es hidrógeno; alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; haloalquilo con 1 a 6 átomos de carbono o un halógeno.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, donde R^{11a} es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

14. Un compuesto de fórmula (IIb)



en la que R¹ es como se ha definido para la fórmula (II) y al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo con 8 a 20 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo con 8 a 10 átomos de carbono.

5
15. Un compuesto de fórmula (IIa) seleccionado entre:

2-deciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

10 6-metil-2-tetradeciloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-pentadeciloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

15 2-heptadeciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-octadeciloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

20 2-(3,7-dimetiloxi)-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

2-[2-(2-hexiloxietoxi)etoxi]-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

2-(octadeca-9-eniloxi)-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

25 2-(10-fenildeciloxi)-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-(4-fenoxifenoxi)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

30 2-dodeciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-(12-fenildodeciloxi)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-(octadeca-11-eniloxi)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

35 6-metil-2-(octadeca-11-iniloxi)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-[10-(tien-2-il)-deciloxi]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

7-octil-2-octiloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

40 6-octil-2-octiloxi-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

2-(5-cloropentiloxi)-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

45 2,2'-(1,16-hexadecilidendioxi)-*bis*-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-(6-fenoxihexiloxi)-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona,

6-metil-2-[6-(4-fenoxifenoxi)hexiloxi]-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

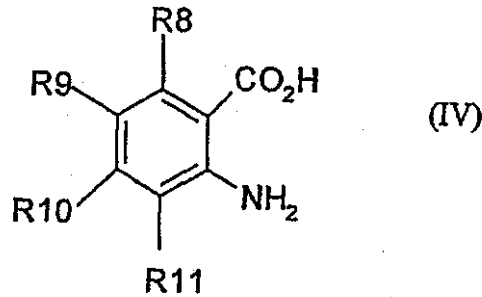
16. Un compuesto de fórmula (IIa) que es:

2-hexadeciloxi-6-metil-4*H*-3,1-benzoxazin-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

17. Un proceso para la preparación de un compuesto novedoso de fórmula (II) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, comprendiendo dicho proceso:

5

Proceso (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10

con un compuesto de fórmula (V):

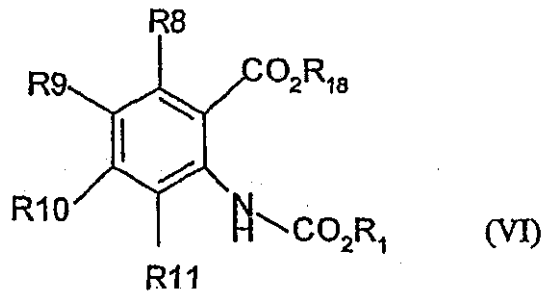


(V)

15

o

Proceso (B) ciclar un proceso de fórmula (VI)



(VI)

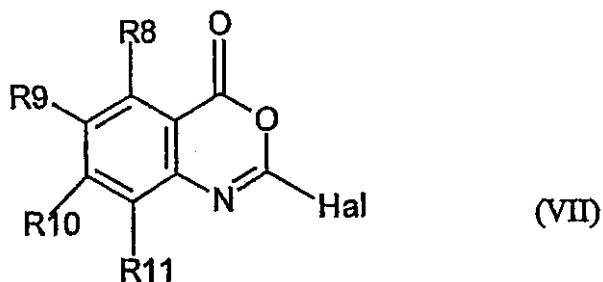
20

en la que R¹ y R⁸-R¹¹ son como se han definido anteriormente en este documento y R¹⁸ es hidrógeno o alquilo con 1 a 6 átomos de carbono.

25

o:

Proceso (C) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII):



con un compuesto de fórmula (VIII):



o:

Proceso (D) convertir un compuesto de fórmula (I), (II) o (IIa) en un compuesto de fórmula (IIa) diferente.

- 10 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16 para usar en medicina.
- 15 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto novedoso de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo, en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 20 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o una composición de acuerdo con la reivindicación 19 para usar en el tratamiento de la obesidad o de un trastorno relacionado con la obesidad.
- 25 21. Un compuesto o una composición de acuerdo con la reivindicación 20, donde el trastorno relacionado con la obesidad se selecciona entre hiperlipemia, hiperlipidemia, hiperglicemia (diabetes de tipo II), hipertensión, enfermedades cardiovasculares, apoplejía, enfermedades gastrointestinales y afecciones gastrointestinales.
22. Un producto alimentario que comprende un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.
23. Un compuesto, como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16, para usar en la inhibición de un enzima cuyo modo de acción preferido es catalizar la hidrólisis de una funcionalidad éster.
- 30 24. Un método cosmético para mantener un peso dado, o para la pérdida de peso cosmética, comprendiendo el método la administración de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.