



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 19 556 T2 2006.02.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 144 395 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 19 556.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB00/00031**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 900 081.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/40569**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.01.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.07.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.10.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **20.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 265/26 (2006.01)**

C07C 271/28 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9900416 08.01.1999 GB

(73) Patentinhaber:

Alizyme Therapeutics Ltd., Cambridge, GB

(74) Vertreter:

Meissner, Bolte & Partner, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Hodson, Harold Francis, Beckenham, Kent BR3
3AW, GB; Downham, Robert, Cambridge CB1 3LQ,
GB; Mitchell, Timothy J., Cambridge CB1 3LQ, GB;
Carr, Beverley Jane, Abbingdon Piggotts, Cambs.
SG8 5PQ, GB; Dunk, Christopher Robert,
Cambridgeshire CB1 6GX, GB; Palmer, Richard M.
J., Cambridgeshire CB1 6GX, GB**

(54) Bezeichnung: **2-AMINO-BENZOXAZINONDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON FETTLICHTIGKEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

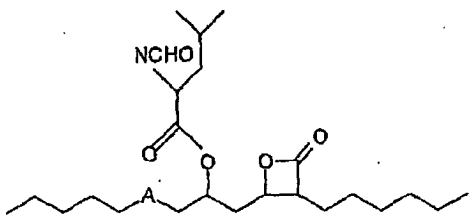
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

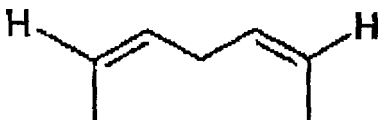
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bekannte und neuartige Verbindungen, ihre Verwendung bei der Hemmung eines Enzyms, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität (in vivo, da das Enzym natürlich vorkommt) zu katalysieren, deren Verwendung in der Medizin und insbesondere bei der Vermeidung und/oder Behandlung von Fettleibigkeit oder einer mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störung. Ferner werden Verfahren zur Vermeidung und/oder Behandlung von Fettleibigkeit oder einer mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störung und zur Förderung/Unterstützung von nichtmedizinischem Gewichtsverlust und die Verwendung der Verbindungen bei der Herstellung eines Medikamentes für die zuvor genannten Indikationen bereitgestellt. In Bezug auf neuartige Verbindungen stellt die Erfindung auch Verfahren für deren Herstellung, Zusammensetzungen, welche die Verbindungen enthalten, und Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen bereit.

[0002] In den vergangenen 20 Jahren hat es eine Zunahme von Fettleibigkeit bei der Bevölkerung in der entwickelten Welt gegeben. Die gestiegene Häufigkeit von Fettleibigkeit ist zum Teil auf die leichte Verfügbarkeit von Nahrungsmitteln in zahlreichen Geschäften als auch auf westliche Ernährungsweisen zurückzuführen, die einen hohen Anteil an gesättigten Fetten und einen geringen Anteil an Ballaststoffen aufweisen, so dass diese Nahrungsmittel energiereich sind. Der Lebensstil der Bevölkerung in der entwickelten Welt wurde mit fortschreitender Mechanisierung der Gesellschaft und der ständigen Reduktion von Branchen, in denen viel manuelle Arbeit geleistet wird, immer mehr durch sitzende Tätigkeiten geprägt. Daher besteht jetzt ein Energieungleichgewicht zwischen der Energieaufnahme aus kalorienreichen Nahrungsmitteln und dem reduzierten Energieverbrauch, der für einen durch sitzende Tätigkeiten geprägten Lebensstil erforderlich ist. Ein Teil der überschüssigen Energieaufnahme wird als Fett im Fettgewebe gespeichert, wobei eine Ansammlung dieses Fettes über einen Zeitraum zu Fettleibigkeit führt und kann ein bedeutender Faktor bei der Entstehung von anderen Krankheiten und Störungen sein.

[0003] Fettleibigkeit wird heutzutage von den Medizinern als Stoffwechselkrankheit anerkannt. In den USA gelten geschätzte 25 % der erwachsenen Bevölkerung als klinisch fettleibig (Body Mass Index > 30). Fettleibigkeit kann ein schwächender Zustand sein, welcher die Lebensqualität senkt und das Risiko an verwandten Störungen, beispielsweise Diabetes, Herz-Kreislauf-erkrankungen und Bluthochdruck, zu erkranken, erhöht. Schätzungen zufolge werden 45 Milliarden US-Dollar an Gesundheitskosten oder 8 % pro Jahr der gesamten Gesundheitskosten für direkte Folgen von Fettleibigkeit ausgegeben. Die herkömmlichen Ansätze für eine langfristige Gewichtskontrolle, beispielsweise eine Diät und körperliche Betätigung, haben sich alleine als unzureichend erwiesen, um die Verbreitung von Fettleibigkeit unter Kontrolle zu bekommen. Heute besteht mehr als je zuvor ein beträchtliches Interesse an der Entwicklung von sicheren, wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung von Fettleibigkeit. Pharmakologische Ansätze zur Behandlung der Fettleibigkeit konzentrierten sich entweder auf die Entwicklung von Arzneimitteln, welche den Energieverbrauch erhöhen oder von Arzneimitteln, welche die Energieaufnahme reduzieren. Ein Ansatz bei der Reduktion von Energieaufnahme besteht darin, die Fähigkeit des Körpers, Nahrungsmittel, insbesondere Fett, zu verdauen und zu absorbieren, zu reduzieren. Die Schlüsselenzyme, die an der Verdauung von Fett beteiligt sind, sind hydrolytische Enzyme. Die wichtigsten fettabbauenden Enzyme sind Lipasen, in erster Linie – jedoch nicht ausschließlich – pankreatische Lipase, welche durch die Bauchspeicheldrüse in das Darmlumen ausgeschieden wird. Der Lipasehemmer Lipstatin bildet die Grundlage für das die Fettleibigkeit bekämpfende Arzneimittel Orlistat. Orlistat ist Gegenstand der veröffentlichten Europäischen Patentanmeldung Nr. EP129748, welche sich auf Verbindungen folgender Formel bezieht:



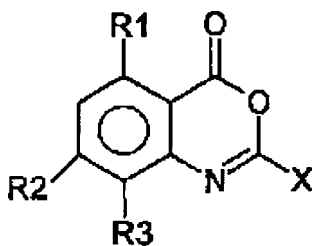
wobei A gleich $-(CH_2)_5-$ ist oder:



und deren Verwendung bei der Hemmung von pankreatischer Lipase und Behandlung von Hyperlipämie und

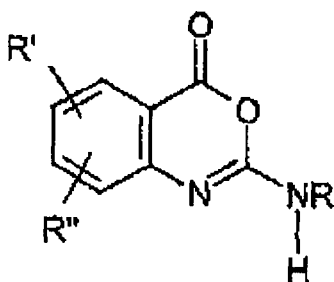
Fettleibigkeit. Orlistat weist als wichtigste aktive Hälfte eine Betalacton-Gruppe auf, welche reagiert, um einen Ester mit der Seitenkettenhydroxylgruppe von Serin 152 innerhalb der aktiven Stelle der pankreatischen Lipase zu bilden. Selbst wenn sich Orlistat als effizientes Verfahren zur Behandlung von Fettleibigkeit erweist, bleibt ein Bedarf an der Bereitstellung von alternativen Arzneimitteln und Verfahren zur Verwendung bei der Kontrolle und Behandlung von Fettleibigkeit, mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störungen und nicht-medizinischem Gewichtsverlust besteht. Hemmer von Enzymen, welche am Abbau von Fett beteiligt sind, werden hier bereitgestellt und es wird gezeigt, dass sie bei der Vermeidung und/oder Behandlung von Fettleibigkeit, mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Krankheiten und/oder kosmetischem Gewichtsverlust wirksam sind.

[0004] Die US-Patentschrift Nr. 4,657,893 (Syntex) beschreibt eine breite Klasse von 2-Amino-4H-3,1-benzoxazin-4-onen der Formel:



wobei R^1 Wasserstoff oder ein niedrigeres Alkyl, R^2 und R^3 jeweils unabhängig Wasserstoff, Halo, niedrigeres Alkyl, Hydroxy, niedrigeres Alkoxy, niedrigeres Thioalkyl, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^1)_2$, $-\text{NR}^1\text{COR}^1$, $-\text{NHCON}(\text{R}^1)_2$ oder NHCOOR^1 sind; und X unter anderem -NHR ist, wobei R niedrigeres Alkyl, niedrigeres Alkenyl, niedrigeres Alkynyl, wahlweise substituiertes niedrigeres Cycloalkyl oder wahlweise substituiertes Phenyl-niedrigeres Alkyl ist. Die Zusammensetzungen gelten als nützliche Serinproteasehemmer und gelten bei der Behandlung von physiologischen Zuständen und Krankheitszuständen als nützlich, von denen man weiß, dass sie Serinproteasen enthalten, oder als Verhütungsmittel. Die Patentbeschreibung beschreibt verschiedene Zustände und Krankheiten, welche enzymatische Pfade aufweisen, einschließlich Entzündung, Arthritis, Tumorzellmetastase, Lungenemphysem, mukokutanen Lymphknotensyndrom, akute respiratorische Insuffizienz und Pankreatitis. Ferner wird vorgeschlagen, dass die Verbindungen antiparasitäre, antikoagulierende und/oder antivirale Aktivität aufweisen können. Ähnliche Verbindungen werden von Krantz et al in J. Med. Chem. 1990 33:464–479 beschrieben. 2-Amino-4H-3,1-benzoxazin-4-one als Hemmer von Serinprotease werden auch von Hays et al in J. Med. Chem. 1998 41:1060–1067 beschrieben. Diese Arbeit beschreibt unter anderem 2-(substituierte Phenyl)aminobenzoxazinone, wobei die Phenylsubstituenten Halogen, Methyl, SMe und OCF_3 sowie bestimmte 2-(heterozyklische)aminobenzoxazinone enthalten. Einige dieser Verbindungen werden auch in der US-Patentschrift Nr. 5,652,237 (Warner Lambert) beschrieben.

[0005] Die deutsche OLS 2315303(Bayer AG) beschreibt die Herstellung von Verbindungen der Formel

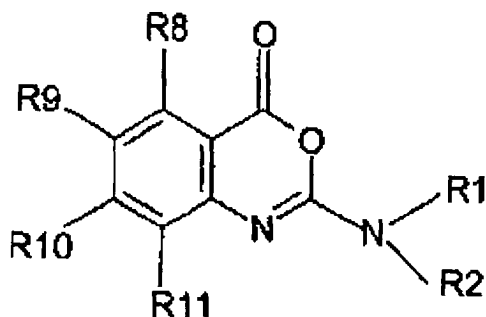


wobei R ein Alkyl- oder Arylrest ist, welcher durch Nitro, Halogen, Alkyl, Alkoxy oder eine Arylgruppe substituiert werden kann, und wobei R' und R'' jeweils unabhängig Wasserstoff, Halogen, Nitro, wahlweise substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Alkyl, Aryl, Alkoxy- oder Aryloxy-Gruppen sind. Die einzigen beispielhaft dargestellten Werte von R sind Nitrophenyl und Mono- und Dichlorphenyl. Von den Verbindungen wird gesagt, dass sie als Zwischenprodukte für Pharmazeutika und Pflanzenschutzmittel nützlich sind.

[0006] PCT/US96/07526 (Searle) beschreibt 2-Amino-4H-3,1-benzoxazinon-4-on und dessen Verwendung bei der Behandlung von viralen Infektionen.

[0007] Wir haben nun festgestellt, dass eine bestimmte Klasse von Benzoxazinonverbindungen Aktivität als Lipasehemmer aufweisen.

[0008] Infolgedessen stellt ein erster Aspekt der Erfindung eine Verbindung bereit, welche die Formel (I) aufweist:



(II)

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon, bei der Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Zuständen, welche die Hemmung eines Enzyms erfordern, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren, wobei der Zustand Fettleibigkeit oder eine mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehende Störung ist; wobei in der Formel (II):

R¹ ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl (wahlweise durch eines oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen), Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, reduziertes Arylalkyl, Arylalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, reduziertes Aryl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroarylalkyl oder ein substituiertes Derivat davon ist, wobei die Substituenten einer oder mehrere unabhängig aus der Gruppe ausgewählte Substituenten sind, welche aus Halogen, Alkyl, halosubstituiertem Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem Heteroarylalkyl, Arylalkoxy, Cyan, Nitro-, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SR⁶, -C(O)CX¹X²NR⁶R⁷, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)N(OR⁵)R⁶ NR⁶C(O)R⁴, -CR⁶(NH₂)CO₂R⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶, -N(OH)C(O)NR⁶R⁷, -N(OH)C(O)R⁴, -NHC(O)NR⁶R⁷, -C(O)NHR⁶R⁷, -C(O)N(OR⁵)R⁶ besteht, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ und/oder R² von dem exozyklischen Stickstoffatom durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss, und R² Wasserstoff oder eine wie oben für R¹ definierte Gruppe ist;

und wobei:

R⁴ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroarylalkyl, -OR⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶ oder -NR⁶R⁷ ist;

R⁵ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroarylalkyl ist;

R⁶ und R⁷ unabhängig ausgewählt werden aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertem Heteroarylalkyl oder -(CH₂)_n(OR⁵)_m, wobei n gleich 1 bis 12, vorzugsweise 2 bis 10, und m gleich 1–3 und R⁵ am bevorzugtesten C₂₋₁₀-Alkyl ist; und

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan

oder eine Gruppe R¹, wie oben definiert, ist;

oder eine Gruppe R¹²Q, wobei Q gleich O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO₂ oder SO₂NH₂ und R¹² Wasserstoff

oder eine Gruppe R¹, wie oben definiert, ist;

oder eine Gruppe R¹R²N, wobei R¹ und R² wie oben definiert sind, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ und/oder R² von dem aromatischen Heteroatom-Substituenten durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss;

X¹ und X² unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroarylalkyl sind.

[0009] In Verbindungen der Formel (II) kann eine beliebige der Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen und -Anteil geradkettig (unverzweigt) oder eine verzweigte Kette sein. Geradkettige Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen oder -Anteile können von 1 bis 30 Kohlenstoffatome enthalten, zum Beispiel 1 bis 25 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatome. Verzweigte Ketten von Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen oder -Anteilen können von 1 bis 50 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 30 Kohlenstoffatome, enthalten.

[0010] Bevorzugte Werte für R¹, R⁴, R⁵, R⁷, X¹ und X² werden unten für die Formeln (II) und (IIa) beschrieben. Insbesondere sind bevorzugte Werte für R⁴, R⁵ und R⁶ wie für R¹³ definiert, und bevorzugte Werte für R⁷ sind so wie für R¹⁴ unten definiert.

[0011] Im vorliegenden Text bedeutet „reduziert“ im Kontext von „reduziertem Heteroaryl“ und dergleichen vollständig oder teilweise gesättigt.

[0012] Arylgruppen enthalten zum Beispiel wahlweise substituierte ungesättigte monozyklische oder bicyklische Ringe von bis 12 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Phenyl und Naphthyl, und teilweise gesättigte bicyklische Ringe, beispielsweise Tetrahydronaphthyl. Beispiele für Substituenten, welche auf einer Arylgruppe vorhanden sein können, schließen eines oder mehrere von Halogen, Amino, Nitro, Alkyl, Haloalkyl, Alkoxy, Phenoxy und Phenoxyl ein, das durch eines oder mehrere von Halo, Alkyl oder Alkoxy substituiert ist.

[0013] Eine Heteroarylgruppe oder -Anteil kann zum Beispiel gegebenenfalls ein substituierter 5- oder 6-gliedriger heterozyklischer aromatischer Ring sein, der 1 bis 4 Heteroatome enthalten kann, die aus O, N und S ausgewählt werden. Der heterozyklische Ring kann wahlweise mit einem Phenylring verschmolzen werden. Beispiele für Heteroarylgruppen schließen somit Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Oxazinyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Triazolyl, Triazinyl, Pyridazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazolyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Benzoxazinyl, Quinoxalyl, Quinolinyl, Quinazolinyl, Cinnolinyl, Benzothiazolyl, Pyridopyrrolyl ein. Geeignete Substituenten schließen eines oder mehrere von Halogen, Oxo, Amino, Nitro, Alkyl, Haloalkyl, Alkoxy, Phenoxy und Phenoxyl ein, das durch durch eines oder mehrere von Halo, Haloalkyl, Alkyl oder Alkoxy substituiert ist.

[0014] Eine reduzierte Heteroarylgruppe oder -Anteil kann zum Beispiel ein vollständig oder teilweise gesättigtes Derivat der zuvor genannten Heteroarylgruppen sein. Beispiel für reduzierte Heteroarylgruppen schließen Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydrothienyl und Piperidinyl ein.

[0015] Die Verbindungen des ersten Aspektes der Erfindung sind nützliche Inhibitoren von Enzymen, die an dem Abbau von Fetten beteiligt sind. Vorzugsweise stellt der erste Aspekt der Erfindung daher die Verwendung einer Verbindung der Formel (II), wie oben definiert, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon bei der Herstellung eines Medikamentes zur Kontrolle oder Behandlung von Fettleibigkeit oder mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störungen oder zur Förderung von nicht-medizinischem Gewichtsverlust bereit.

[0016] In den Verbindungen von Formel (II):

stellt R^1 vorzugsweise Phenyl, substituiert durch eine Gruppe dar, die ausgewählt ist aus OR^{13} , $-COR^{13}$, CO_2R^{13} , SOR^{13} , SO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)NR^{13}$, $C_{1-10}Alkyl$, $C_{1-10}Alkoxy$, $HaloC_{1-10}Alkyl$, Aryl, Aryl $C_{1-10}Alkyl$, Heteroaryl oder Heteroaryl $C_{1-10}Alkyl$; wobei R^{13} und R^{14} jeweils unabhängig Wasserstoff, $C_{1-10}Alkyl$, $C_{2-10}Alkenyl$, $C_{2-10}Alkynyl$, $C_{3-6}Cycloalkyl$, $C_{3-6}Cycloalkenyl$, Aryl, Aryl $C_{1-10}Alkyl$, Heteroaryl, Heteroaryl $C_{1-10}Alkyl$, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroaryl $C_{1-10}Alkyl$ darstellen.

[0017] Insbesondere stellt R^1 Phenyl dar, substituiert durch OR^{13} oder COR^{13} , wobei R^{13} vorzugsweise Aryl, am bevorzugtesten Phenyl ist; Phenyl substituiert durch $-CO_2R^{13}$, wobei R^{13} $C_{1-10}Alkyl$, vorzugsweise $C_{1-6}Alkyl$ darstellt; oder Phenyl substituiert durch $C_{6-10}Alkyl$.

[0018] R^2 stellt vorzugsweise Wasserstoff oder $C_{1-10}Alkyl$ dar;

R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} stellen jeweils unabhängig vorzugsweise Wasserstoff, Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan, Thiol, $C_{1-10}Alkyl$, $C_{1-10}Alkoxy$, $C_{1-10}Cycloalkyl$, $C_{1-10}Cycloalkoxy$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $S(O)R^{15}$ oder $HaloC_{1-10}Alkyl$ dar;

wobei R^{15} und R^{16} jeweils unabhängig Wasserstoff oder $C_{1-10}Alkyl$ darstellen.

[0019] R^8 ist Wasserstoff oder Halogen, z. B. Fluor; am bevorzugtesten Wasserstoff;

R^9 ist vorzugsweise Wasserstoff oder niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen: zyklisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl; $HaloC_{1-10}Alkyl$, z. B. Trifluormethyl; oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R^{10} ist vorzugsweise Wasserstoff, niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Ethyl, Butyl oder Octyl; zyklisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl; $haloC_{1-10}Alkyl$, z. B. Trifluormethyl oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R^{11} ist vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, z. B. Fluor; oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.

[0020] Vorzugsweise stellt in Verbindungen der Formel (II) mindestens eines von R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} einen Substituenten dar, der nicht Wasserstoff ist. Somit kann R^8 zum Beispiel ein Wasserstoffatom und R^9 , R^{10} und R^{11} wie oben definiert sein. In einer bevorzugten Ausführungsform stellen jeweils R^8 und R^{11} ein Wasserstoffa-

tom dar, und eines oder beide von R⁹ und R¹⁰ stellen einen Substituenten dar, wie oben definiert.

[0021] Vorzugsweise weist eine Verbindung zur Verwendung gemäß des ersten Aspektes der Erfindung einen Verbindung der Formel (II) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon auf; wobei:

R¹ Aryl ist, z. B. wahlweise substituiertes Phenyl oder 2-Naphthyl oder eine Arylalkylgruppe, wobei der Alkylanteil bis zu 25 z. B. bis zu 20 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Arylarylgruppe; wobei die Arylalkylgruppe oder die Arylarylgruppe durch einen Spacer getrennt sein können, wobei der Spacer ein Ester, ein Amid, O, CH₂ oder ein Keton sein kann und wobei jegliche Arylgruppe vorzugsweise ein Phenyl ist, wahlweise substituiert mit Alkyl, Haloalkyl oder Halogen;

R² Wasserstoff oder eine Gruppe ist, wie oben für R¹ definiert;

R⁸ Wasserstoff oder Fluor ist;

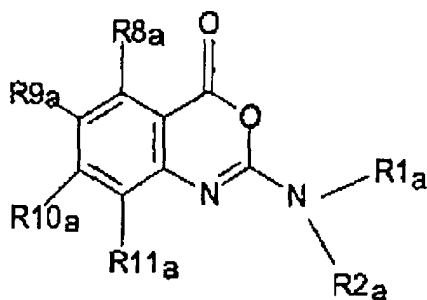
R⁹ ein verzweigtes oder unverzweigtes niederes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist; zyklisches Alkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl; Haloalkyl, z. B. Trifluormethyl; oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R¹⁰ ein verzweigtes oder unverzweigtes niederes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist; z. B. Ethyl, Butyl oder Octyl, zyklisches Alkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl; Haloalkyl, z. B. Trifluormethyl; oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R¹¹ ein Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes niederes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen, z. B. Fluor, ist.

[0022] Am bevorzugtesten ist R¹ unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das durch eine Gruppe substituiert ist, die ausgewählt ist aus C₁₋₈Alkyl, z. B. Butyl, Pentyl, Hexyl oder Heptyl; halo-C₁₈Alkyl, z. B. CF₃; OR⁶, wobei R⁶ Phenyl ist, oder COR⁴, wobei R⁴ Phenyl ist oder C₁₋₈Alkyl.

[0023] In einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung neuartige Verbindungen der Formel (IIa) bereit:



(IIa)

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon;

wobei:

R^{1a} darstellt

(i) ein C₁₀₋₃₀ verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, C₂₋₃₀Alkenyl, C₂₋₃₀Alkynyl, Cycloalkenyl, Aryl-C₁₀₋₃₀Alkyl, Aryl-C₁₀₋₃₀Alkenyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₃₀Alkyl, Heteroaryl-C₂₋₃₀Alkenyl, reduziertes Aryl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroaryl-C₁₋₃₀Alkyl oder ein substituiertes Derivat davon, wobei die Substituenten einer oder mehrere Substituenten sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Halogen, C₁₋₁₀Alkyl, halosubstituiertem C₁₋₁₀Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₁₀Alkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl-C₁₋₁₀Alkyl, Aryl-C₁₋₁₀Alkoxy, Cyan, Nitro, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴ und -NR¹⁴C(O)R¹³ besteht, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ von dem exozyklischen Stickstoffatom durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss; oder

(ii) Aryl, das durch eines oder mehrere, unabhängig aus der Gruppe substituiert wird, die aus halosubstituiertem C₁₋₁₀Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₁₀Alkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl-C₁₋₁₀Alkyl, Aryl-C₁₋₁₀Alkoxy, Cyan, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³ (vorausgesetzt, dass in diesem Fall R¹³ nicht Aryl oder Alkyl darstellt), -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴ und -NR¹⁴C(O)R¹³ besteht,

wobei:

R¹³ und R¹⁴ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₁₀Alkyl, C₂₋₁₀Alkenyl, C₂₋₁₀Alkynyl, C₃₋₆Cycloalkyl,

C_{3-6} Cycloalkenyl, Aryl, Aryl C_{1-10} Alkyl, Heteroaryl, Heteroaryl C_{1-10} Alkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroaryl C_{1-10} Alkyl darstellen;

R^{2a} Wasserstoff oder eine wie für R_1 oben definierte Gruppe ist; und

R^{8a} , R^{9a} und R^{11a} so sind wie oben für R^8 , R^9 und R^{11} in Formel II definiert; und wobei R^{10a} unabhängig Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan oder eine Gruppe R^1 , wie in Formel II definiert, ist, oder eine Gruppe $R^{12}Q$, wobei Q gleich O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO_2 oder SO_2NH und R^{12} Wasserstoff oder eine Gruppe, wie für R^1 in Formel II definiert, ist, unter der Bedingung, dass:

wenn R^{1a} eine Heteroarylgruppe darstellt, diese nicht Thiadiazolyl, Triazolyl oder Thiazolyl ist, und wenn R^{1a} eine reduzierte Heteroarylgruppe ist, dies nicht Thiazolidinyl ist.

[0024] In den Verbindungen von Formel (IIa):

stellt R^{1a} vorzugsweise Phenyl dar, substituiert durch eine Gruppe, die ausgewählt ist aus OR^{13} (vorausgesetzt, dass in diesem Fall R^{13} nicht Alkyl oder Aryl darstellt), $-COR^{13}$, CO_2R^{13} , SOR^{13} , SO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)NR^{13}$, $HaloC_{1-10}$ Alkyl, Aryl, Aryl C_{1-10} Alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl C_{1-10} Alkyl.

[0025] Insbesondere stellt R^{1a} Phenyl dar, substituiert durch COR^{13} , wobei R^{13} vorzugsweise Aryl ist, am bevorzugtesten Phenyl; oder Phenyl, das durch $-CO_2R^{13}$ substituiert ist, wobei R^{13} C_{1-10} Alkyl, vorzugsweise C_{1-6} Alkyl, darstellt.

[0026] R^{2a} stellt vorzugsweise Wasserstoff oder C_{1-10} Alkyl dar;

R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} und R^{11a} stellen vorzugsweise jeweils unabhängig Wasserstoff, Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan, Thiol, C_{1-10} Alkyl, C_{1-10} Alkoxy, C_{1-10} Cycloalkyl, C_{1-10} Cycloalkoxy, $C(O)R^{15}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $S(O)R^{4a}$ oder $HaloC_{1-10}$ Alkyl dar;

Wobei R^{15} und R^{16} jeweils unabhängig Wasserstoff oder C_{1-10} Alkyl darstellen.

[0027] R^{8a} ist Wasserstoff oder Halogen, z. B. Fluor; am bevorzugtesten Wasserstoff;

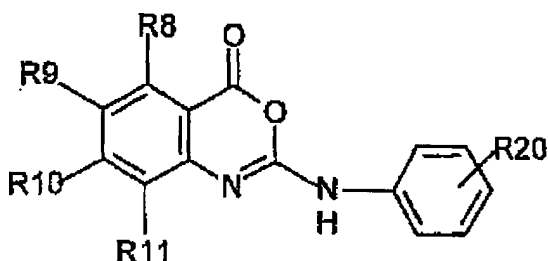
R^{9a} ist vorzugsweise Wasserstoff oder niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; zyklisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen; z. B. Cyclopropyl, $HaloC_{1-6}$ alkyl, z. B. Trifluormethyl oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R^{10a} ist insbesondere Wasserstoff, niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Ethyl, Butyl oder Octyl; zyklisches Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, z. B. Cyclopropyl, $HaloC_{1-6}$ Alkyl, z. B. Trifluormethyl oder ein Halogen, z. B. Chlor oder Fluor;

R^{11a} ist vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, z. B. Fluor; oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.

[0028] Vorzugsweise stellt in Verbindungen der Formel (IIa) mindestens eines von R^{8a} , R^{9a} , R^{10a} und R^{11a} einen Substituenten dar, der nicht Wasserstoff ist. Somit kann beispielsweise R^8 ein Wasserstoffatom darstellen, und R^{9a} , R^{10a} und R^{11a} sind wie oben definiert. In einer bevorzugten Ausführungsform stellt jeweils R^{8a} und R^{11a} ein Wasserstoffatom und eines oder beide von R^{9a} und R^{10a} einen Substituenten dar, wie oben definiert.

[0029] In einer wiederum anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (IIb) bereit:



wobei

R^8 bis R^{11} so wie zuvor definiert sind und

R^{20} C_{1-20} Alkyl, C_{1-20} Alkoxy oder wahlweise substituiertes Phenoxy darstellt.

[0030] Bevorzugte Substituenten für Phenoxy schließen eines oder mehrere von Halo, CF_3 , niedrigeren Alkyl- und niedrigeren Alkoxygruppen ein.

[0031] Wenn R^{20} eine Alkyl- oder Alkoxygruppe darstellt, enthält diese vorzugsweise von 6 bis 12 Kohlenstoffatome.

[0032] In dieser Ausführungsform ist R²⁰ am bevorzugtesten Phenoxy. Bevorzugte Werte von R⁸ bis R¹¹ sind so wie oben definiert.

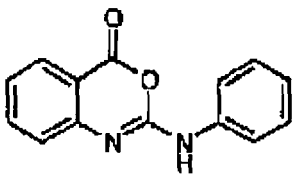
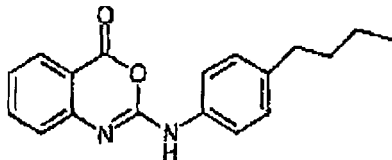
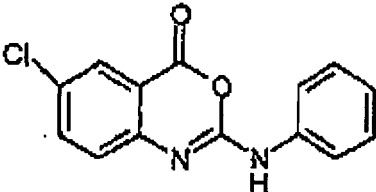
[0033] Verbindungen der Formel (IIb) stellen eine neuartige Auswahl auf der Grundlage ihrer vorteilhaften Aktivität als Lipaseinhibitor dar.

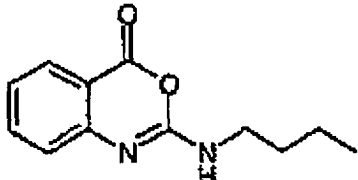
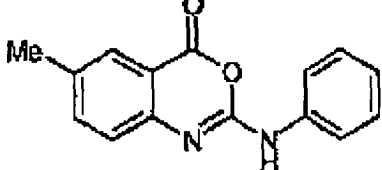
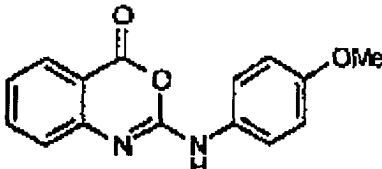
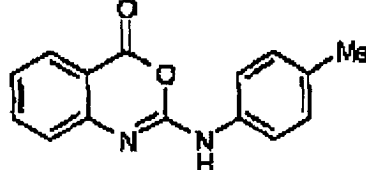
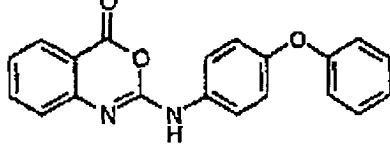
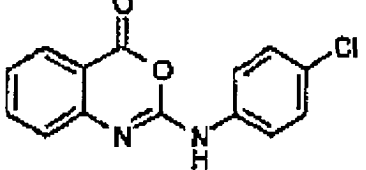
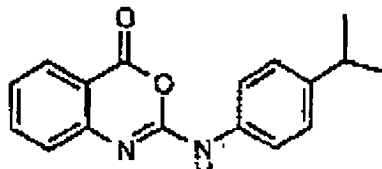
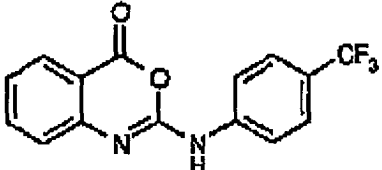
[0034] Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze der Formel schließen jene ein, die von organischen Säuren abgeleitet werden, beispielsweise Methansulfonsäure, Benzensulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure, Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure und Schwefelsäure und dergleichen, woraus sich Methansulfonat, Benzensulfonat, p-Toluolsulfonat, Hydrochlorid und Sulfat und dergleichen ergeben, oder solche, die von Basen abgeleitet werden, wie von organischen und anorganischen Basen. Beispiele für geeignete anorganische Basen für die Bildung von Salzen der Verbindungen dieser Erfindung schließen Hydroxide, Carbonate und Bicarbonate von Ammoniak, Lithium, Natrium, Kalzium, Kalium, Aluminium, Magnesium, Zink und dergleichen ein. Die Salze können auch mit geeigneten organischen Basen gebildet werden. Solche Basen, die für die Bildung von pharmazeutisch akzeptablen Basenzusatzsalzen mit Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet sind, schließen organische Basen ein, die nicht-toxisch und stark genug sind, um Salze zu bilden. Solche organischen Basen sind auf dem Fachgebiet bereits wohl bekannt und können Aminosäuren wie Arginin und Lysin, Mono-, Di- oder Trihydroxyalkylamine wie Mono-, Di- und Triethanolamin, Cholin, Mono-, Di- und Trialkylamine, wie Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin, Guanidine; N-Methylglucosamin; N-Methylpiperazin; Morpholin; Ethylendiamin; N-benzylphenethylamin; Tris(hydroxymethyl)aminomethan und dergleichen einschließen.

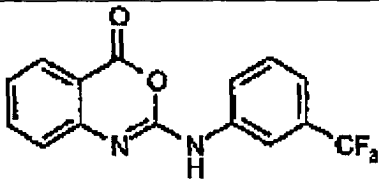
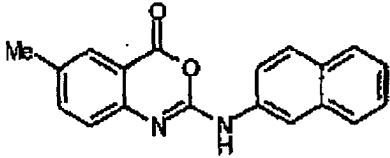
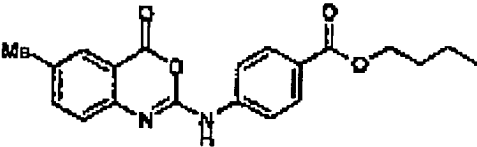
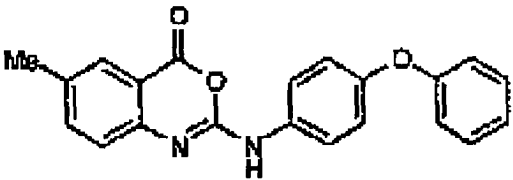
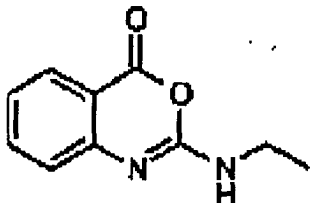
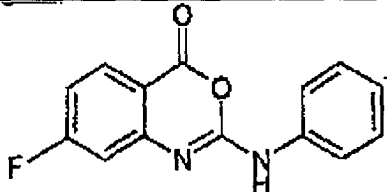
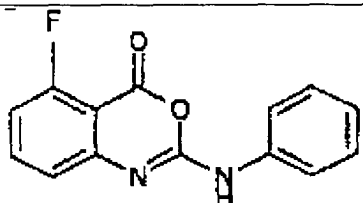
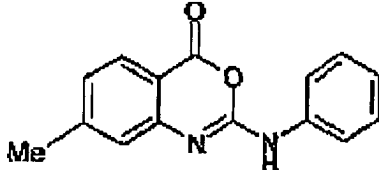
[0035] Die Salze können auf herkömmliche Weise unter Anwendung von auf dem Fachgebiet wohl bekannten Verfahren verwendet werden. Säurezusatzsalze der besagten basischen Verbindungen können durch Auflösen der freien Basenverbindungen gemäß dem ersten oder zweiten Aspekt der Erfindung in wässriger oder wässriger Alkohollösung oder anderen geeigneten Lösemitteln hergestellt werden, welche die erforderliche Säure enthalten. Wenn eine Verbindung von Formel (II) eine Säurefunktion enthält, kann ein Basensalz der Verbindung durch Reagieren der Verbindung mit einer geeigneten Base hergestellt werden. Das Säure- oder Basensalz kann sich direkt abscheiden oder kann durch Konzentrieren der Lösung, z. B. durch Verdampfen, erhalten werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch in solvatisierten oder hydrierten Formen vorliegen.

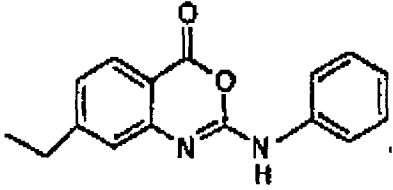
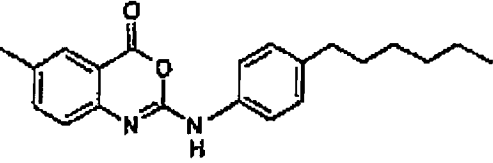
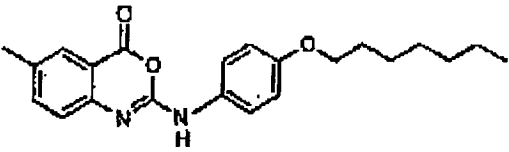
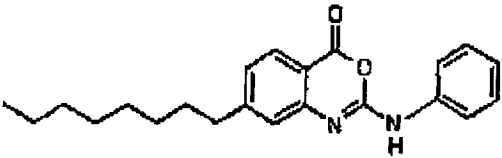
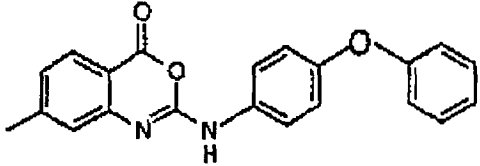
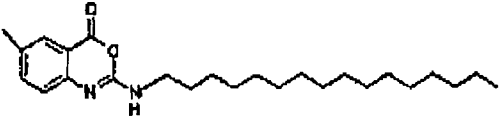
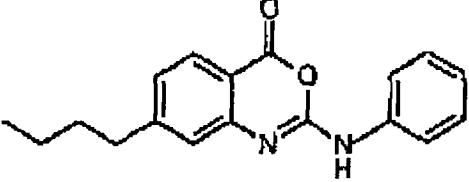
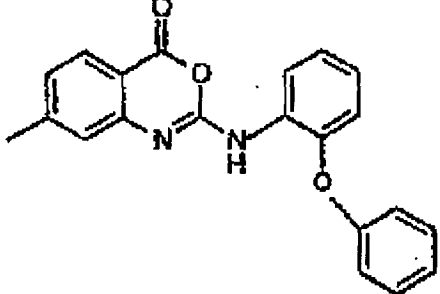
[0036] Repräsentative Verbindungen gemäß des ersten und/oder des zweiten Aspekts der Erfindung sind jene, welche Folgendes einschließen:

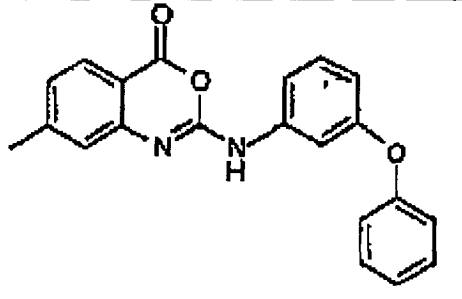
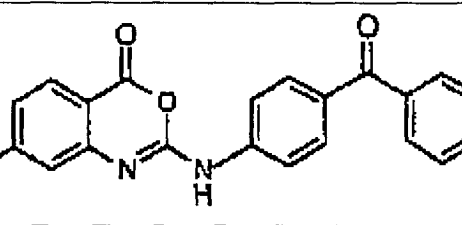
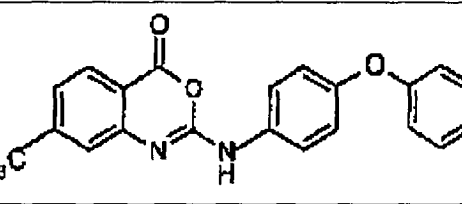
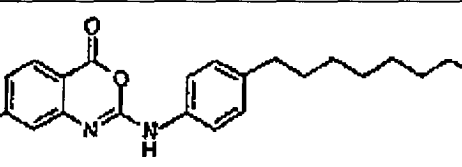
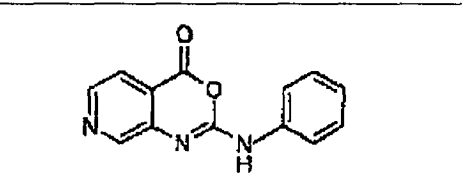
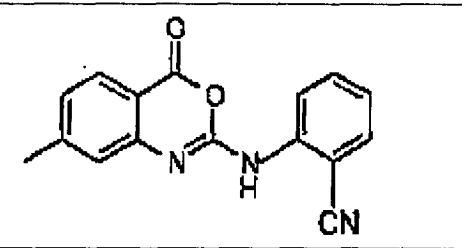
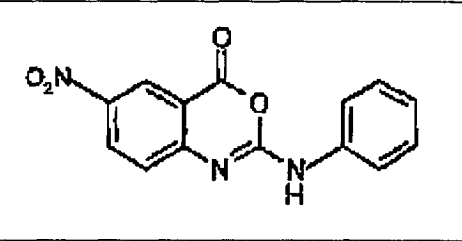
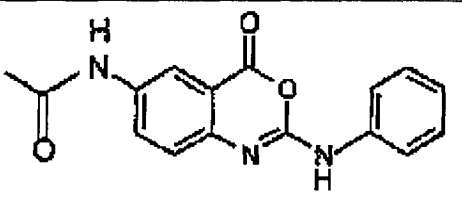
Tabelle 1

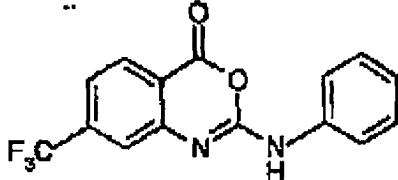
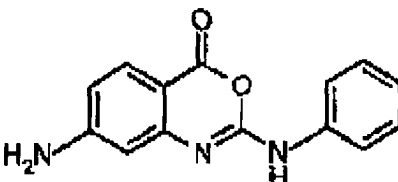
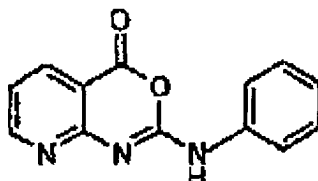
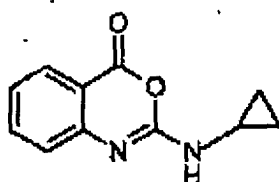
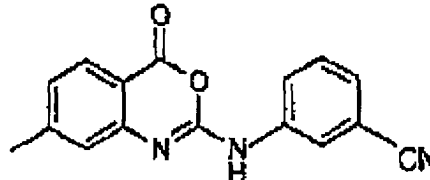
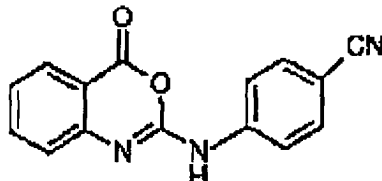
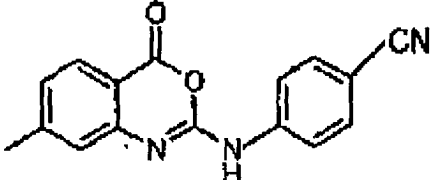
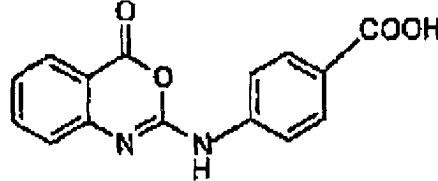
Referenz -nummer	Struktur	Bezeichnung der Verbindung
1		2-Phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
2		2-(4-Butylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
3		6-Chlor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on

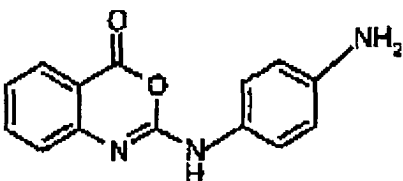
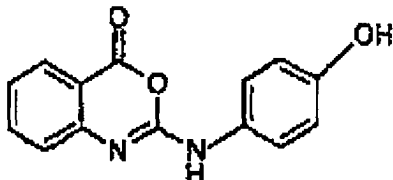
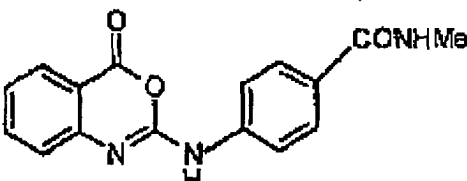
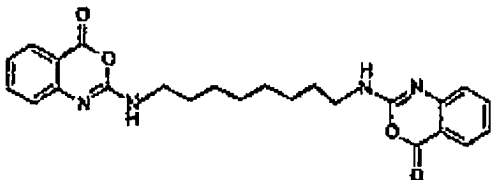
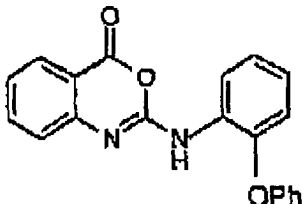
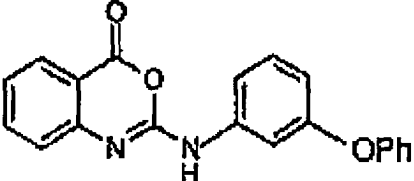
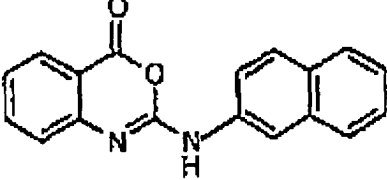
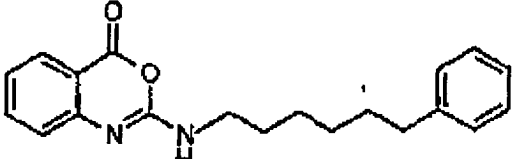
4		2-Butylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
5		6-Methyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
6		2-(4-Methoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
7		2-(4-Methylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
8		2-(4-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
9		2-(4-Chlorophenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
10		2-[4(1-Methylethyl)phenylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on
11		2-(4-Trifluormethylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on

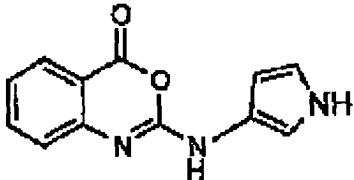
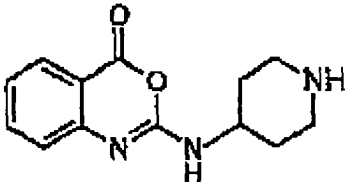
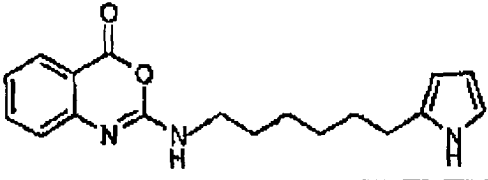
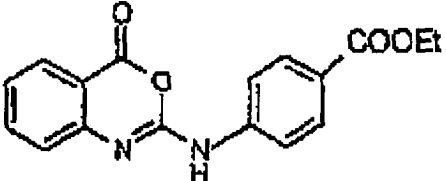
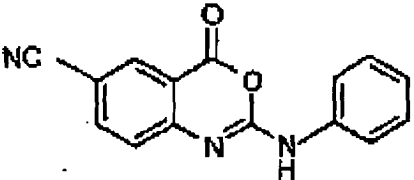
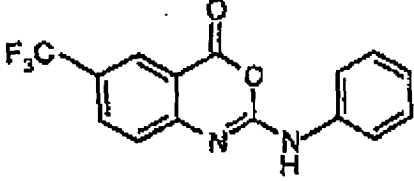
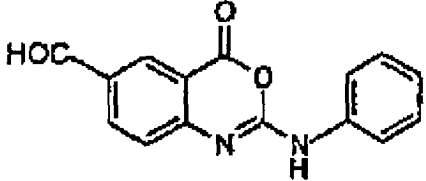
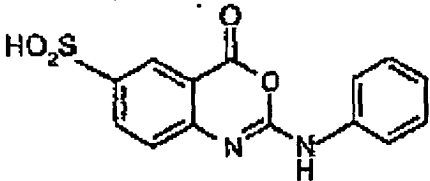
12		2-(3-Trifluoromethylphenylamino)- 4H-3,1-benzoxazin-4-on
13		6-Methyl-2-(naphth-2-ylamino)- 4H-3,1-benzoxazin-4-on
14		2-(4-Butoxycarbonylphenylamino)-6- methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
15		6-Methyl-2-(4- phenoxyphenylamino)-4H-3,1- benzoxazin-4-on
16		2-Ethylamino-4H-3,1-benzoxazin- 4-on
17		7-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1- benzoxazin-4-on
18		5-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1- benzoxazin-4-on
19		7-Methyl-2-phenylamino-4H-3,1- benzoxazin-4-on

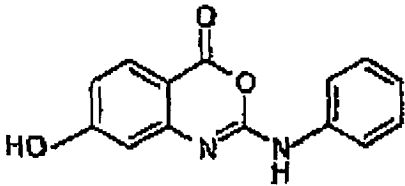
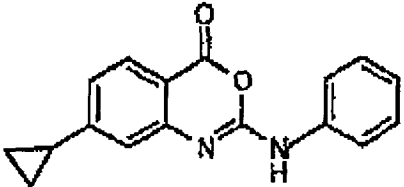
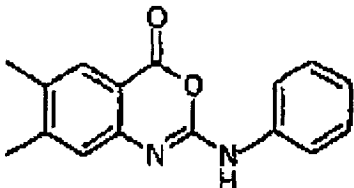
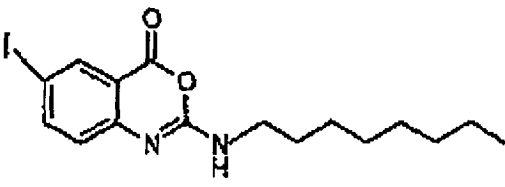
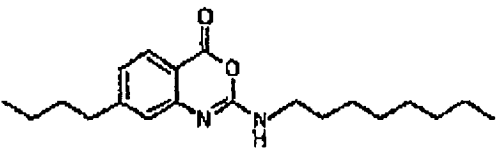
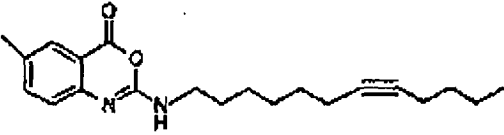
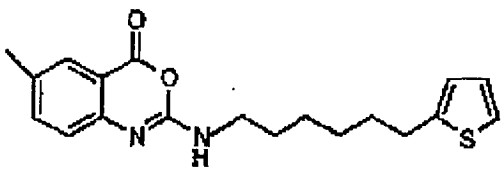
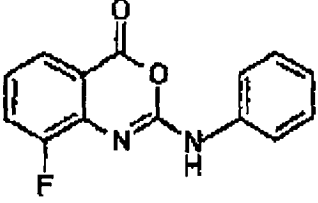
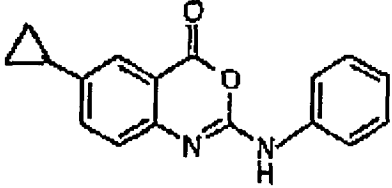
20		7-Ethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
21		2-(4-Hexylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
22		2-(4-Heptyloxyphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
23		7-Octyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
24		7-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
25		2-Hexadecylamino-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
26		7-Butyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
27		7-Methyl-2-(2-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on

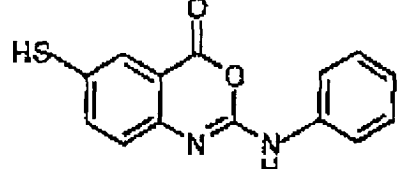
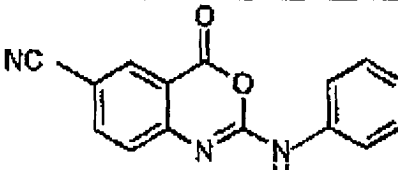
28		7-Methyl-2-(3-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
29		2-(4-Benzoylphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
30		2-(4-Phenoxyphenylamino)-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
31		7-Methyl-2-(4-octylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
32		2-Phenylamino-4H-pyrido[3,4-d][1,3]oxazin-4-on
33		2-(2-Cyanophenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
34		6-Nitro-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
35		6-Acetamido-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on

36		2-Phenylamino-7-trifluoromethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
37		7-Amino-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
38		2-Phenylamino-4H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on
39		2-Cyclopropylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
40		2-(3-Cyanophenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
41		2-(4-Cyanophenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4on
42		2-(4-Cyanophenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
43		2-(4-Carboxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on

44		2-(4-Aminophenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
45		2-(4-Hydroxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
46		2-(4-N-Methylcarbamoylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
47		2,2'-(1,8-Octylidendiamino)-bis-4H-3,1-benzoxazin-4-on
48		2-(2-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
49		2-(3-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
50		2-(Naphth-2-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
51		2-(6-Phenylhexylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on

52		2-(Pyrrol-3-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
53		2-(Piperidin-4-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
54		2-[6-(Pyrrol-2-yl)-hexylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on
55		2-(4-Ethoxycarbonylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
56		6-Cyano-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
57		2-Phenyl-6-Trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on
58		6-Formyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
59		2-Phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on-6-sulfinsäure

60		7-Hydroxy-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
61		7-Cyclopropyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
62		6,7-Dimethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
63		6-Iod-2-octylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
64		7-Butyl-2-octylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
65		6-Methyl-2-(dodeca-7-ynylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on
66		6-Methyl-2-[6-(thien-2-yl)hexylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on
67		8-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
68		6-Cyclopropyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on

69		6-Mercapto-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on
70		6-Cyano-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on

[0037] Die Verbindungen 2, 3, 5, 6, 8, 11 bis 15 und 17 bis 70 in Tabelle 1 oben gelten als neuwertig und stellen als solche bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung dar.

[0038] Bevorzugte Verbindungen der Formel (II), die in Tabelle 1 aufgelistet sind, schließen die Verbindungen 1, 3, 5, 9, 17, 19, 20, 23 und 26 ein.

[0039] Bevorzugte Verbindungen der Formel (IIa), die in Tabelle 1 aufgelistet sind, schließen die Verbindungen 11, 12, 14, 25, 29 und 30 ein.

[0040] Bevorzugte Ausführungsformen der Formel (IIb), die in Tabelle 1 aufgelistet sind, schließen die Verbindungen 2, 6, 7, 8, 10, 15, 21, 24 ein.

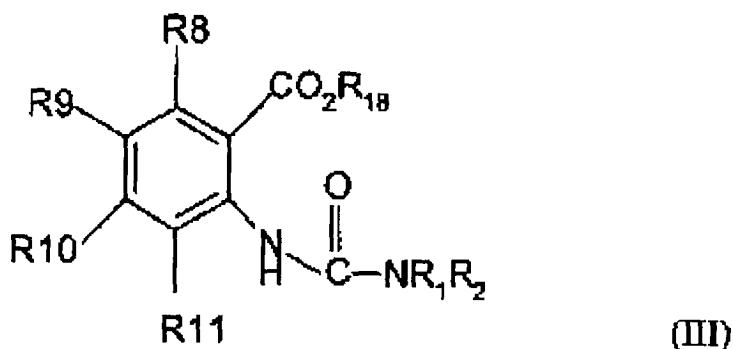
[0041] Besonders bevorzugte Verbindungen von Formel (IIa) und (IIb) sind:

2-(4-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 2-(4-Butoxycarbonylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 6-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 2-(4-Hexylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 7-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 2-(4-Benzoylphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on,
 2-(4-Phenoxyphenylamino)-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on.

[0042] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung, die oben aufgelistet sind, erstrecken sich auf Tautomere davon sowie (ohne darauf beschränkt zu sein) pharmazeutisch akzeptable Salze, Ester oder Amide davon.

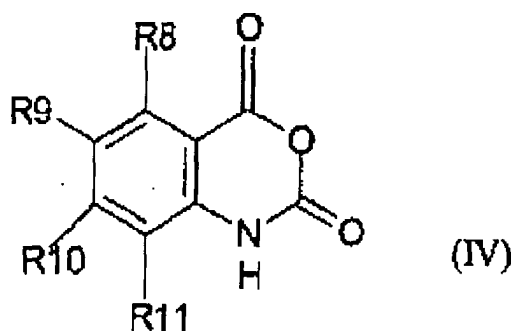
[0043] Ein dritter Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von einer oder mehreren beliebigen der neuartigen Verbindungen oder Derivate gemäß des ersten und/oder zweiten Aspekts der Erfindung bereit. Somit stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer neuartigen Verbindung von Formel (II) bereit, insbesondere einer Verbindung der Formel (IIa), wobei das Verfahren Folgendes aufweist:

Verfahren (A): Zyklisieren einer Verbindung der Formel (III)



wobei R^1 und $R^8 - R^{11}$ so sind wie zuvor definiert und R^{18} Wasserstoff oder C_{1-6} Alkyl ist, oder:

Verfahren (B): Reaktion einer Verbindung der Formel (IV)



mit einem Amin von Formel (V)



oder

Verfahren (C): Umwandeln einer Verbindung der Formel (I), (II), (IIa) oder (IIb) in eine andere Verbindung der Formel (IIa) oder (IIb), beispielsweise durch

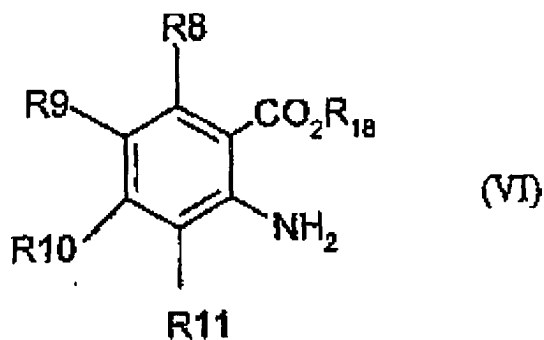
(i) Reduktion einer Verbindung der Formel (I), (II), (IIa) oder (IIb), wobei jedes beliebige von R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} eine Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe oder -Anteil enthält, auf die entsprechende Alkyl- oder Alkenyl-Gruppe oder -Anteil; oder

(ii) Alkylierung einer Verbindung der Formel (I), (II), (IIa) oder (IIb), wobei eines oder mehrere von R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} ein Halogenatom darstellen.

[0044] Das Verfahren (A) kann durch Reagieren einer Verbindung (III) mit einem Dehydrationsmittel in einem organischen Lösemittel durchgeführt werden. Geeignete Dehydrationsmittel schließen Schwefelsäure und – falls R^{18} Wasserstoff ist – 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC) oder polymergestütztes EDC ein. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 50 °C durchgeführt werden, vorzugsweise bei Umgebungstemperatur, z. B. 20 bis 30 °C. Wenn polymergestütztes EDC verwendet wird, kann es am Ende der Reaktion durch Filtrierung entfernt und das Produkt durch Standardverfahren von der Lösung isoliert werden, wie Entfernung des Lösemittels und Reinigung durch Flash-Column-Chromatographie. Alternativ dazu kann die Zyklisierung durch Verwendung konzentrierter Schwefelsäure erfolgen.

[0045] Alternativ dazu, kann die Zyklisierung gemäß Verfahren (A) durch Reaktion mit überschüssigem Chloroformat oder durch Zugabe eines anderen Zyklisierungsreagenz erfolgen, welche den Ringschluss fördern. Geeignete Zyklisierungsreagenzien schließen zum Beispiel Methylchloroformat, Carbonyldiimidazol, Essigsäureanhydrid, Phosgen, Oxalylchlorid, Thionylchlorid oder ein Peptidkoppelungsmittel wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Das Zyklisierungsreagenz ist vorzugsweise Phosgen, Triphosgen oder Thionylchlorid. Wenn ein Chloroformat verwendet wird, ist dies vorzugsweise ein Chloroformat mit geringem Molekulargewicht, aufgrund der Kosten und der Leichtigkeit, mit welcher der resultierende Alkohol entfernt wird.

[0046] Verbindungen von Formel (III) können für sich gemäß einer Reihe von Verfahren hergestellt werden. So kann zum Beispiel eine Verbindung der Formel:



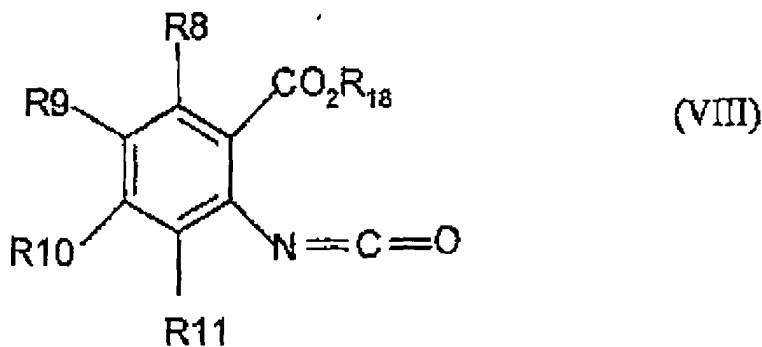
mit einem Isocyanat von Formel (VII) zum Reagieren gebracht werden:



[0047] Die Reaktion wird vorzugsweise in einem inerten organischen Lösemittel, wie einem Ether, z. B. Tetra-

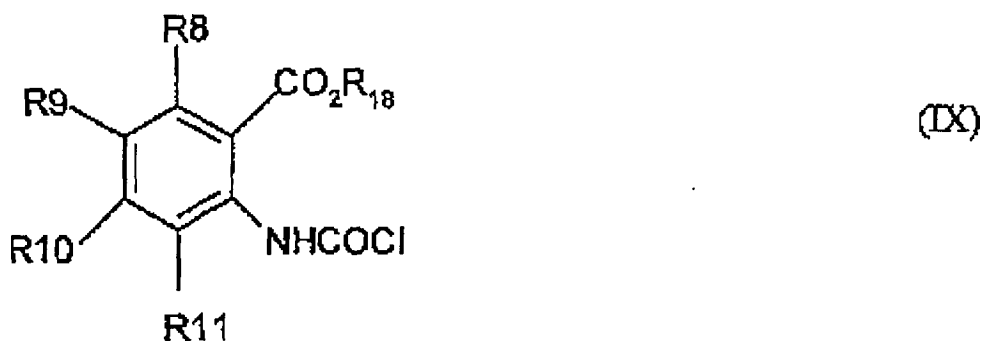
hydrofuran, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff wie Pentan oder Hexan durchgeführt; einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan; oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzen oder Toluol, und üblicherweise bei Umgebungstemperatur. Das Zwischenprodukt, Harnstoff, kann direkt in einer „Ein-Topf“-Reaktion ohne Isolierung zyklisiert werden. Alternativ dazu kann – falls gewünscht – der Harnstoff vor dem Zyklisieren isoliert werden. Ähnlich kann jegliches nicht reagiertes Harnstoff-Zwischenprodukt in einem darauffolgenden Reaktionsschritt zyklisiert werden. Es ist erkennbar, dass die oben angeführte Reaktion zu einer Verbindung (III) führt, bei der R² Wasserstoff ist.

[0048] Alternativ dazu kann eine Verbindung der Formel (III) durch Reagieren eines Isocyanats der Formel (VIII):



(wobei R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹⁸ so wie zuvor definiert sind) mit einem Amin der Formel (V) R¹R²NH hergestellt werden.

[0049] Die Verbindungen der Formel (III) können auch aus Verbindungen der Formel (IX)



durch Reagieren mit einem Amin R¹R²NH hergestellt werden.

[0050] Die Verbindungen (IX) selbst können durch Reagieren einer Verbindung (VI) mit einem Amin (V) in Gegenwart von Trichlormethylchloroformat und in einem Lösemittel, wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, hergestellt werden.

[0051] Das Verfahren (B) kann durch Reagieren einer Verbindung der Formel (IV) mit einem Amin R¹R²NH in Gegenwart einer Base, z. B. Natriumhydroxid, gefolgt von einer Zyklisierung, durchgeführt werden, zum Beispiel so wie für Verfahren (A) beschrieben.

[0052] Verbindungen der Formel (IV) können durch Zyklisieren einer Verbindung der Formel (VI) erhalten werden, wobei R¹⁸ Wasserstoff ist, unter Verwendung von zum Beispiel Phosgen oder einem synthetischen Äquivalent.

[0053] Im Verfahren (C) kann die Reduktion einer Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe zum Beispiel durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von z. B. 10 % Palladium auf (Holzkohle) Aktivkohle in einem alkoholischen Lösemittel, beispielsweise Ethanol, unter 1 Atmosphäre Wasserstoffgas erfolgen.

[0054] Die Alkylierung gemäß des Verfahrens (C) (ii) kann unter Verwendung eines Stille-Verfahrens oder anderen Palladium-katalysierten Querkopplungsverfahren erfolgen, z. B. unter Verwendung von Tetraalkylzinn wie Tetramethylzinn und PhCH₂Pd(PPh₃)₂Cl in HMPA bei erhöhter Temperatur, z. B. 50 bis 100 °C. Andere Halogene oder Pseudohalogene, z. B. Triflat, können als Ausgangsmaterialien verwendet werden.

[0055] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-1,3-benzoxazin-4-on-Derivaten wird in J. Med. Chem. 1990, 33(2):464–479 und J. Med. Chem. 1998 41:1060–1067 sowie in der US-Patentschrift Nr. 4,657,893 beschrieben.

[0056] Ein vierter Aspekt der Erfindung ist eine Verbindung gemäß des ersten und/oder zweiten Aspekts der Erfindung (d. h. Verbindungen der Formel (I), (II) und (IIa)) zur Verwendung in der Medizin. Bevorzugte Merkmale des ersten und des zweiten Aspekts der Erfindung gelten auch für den vierten Aspekt. Weitere Details des vierten Aspekts der Erfindung werden im folgenden Text angeführt.

[0057] Ein fünfter Aspekt der Erfindung betrifft eine Verbindung gemäß des ersten und/oder zweiten Aspekts der Erfindung zur Verwendung bei der Hemmung eines Enzyms, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren. Dies schließt sowohl in vivo als auch in vitro Verwendungen und andere Verwendungen, beispielsweise industrielle Verwendungen, ein. Ein solches Enzym katalysiert den Zerfall eines Substrats, das eine Esterfunktionalität enthält, durch Zugabe von Wasser, was zum Spalten einer chemischen Bindung führt. Solche Enzyme sind an Schlüsselverfahren im Körper beteiligt. Enzyme gemäß der vorliegenden Erfindung schließen Lipasen (hydrolysieren Fettsäureester), Esterasen (hydrolysieren Ester) und Phosphatasen (hydrolysieren Phosphatester) ein.

[0058] Das Enzym ist vorzugsweise eine Lipase. Lipasen schließen pankreatische Lipase, gastrische Lipase, Lipoproteinlipase, linguale Lipase, Fettgewebelipase, hormonempfindliche Lipase, Phospholipase A1, A2, B, C, D usw., hepatische Lipase und andere Triacyl-, Diacyl- und Monoacylglycerollipasen im Körper eines Säugers ein. Viele ähnliche solcher Lipasen sind auch in Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen bekannt.

[0059] Ferner werden Esteraseenzyme und Phosphataseenzyme abgedeckt. Esteraseenzyme schließen Schweineleberesterase, Cholesterylesterase, Retinylesterase, 1-Alkyl-2-glycerophosphocholinesterase, Carboxylesterhydrolasen und Cholesterinesterase ein. Phosphataseenzyme schließen Serin/Threoninphosphatasen PP1, PP2 und PP3, Phosphoproteinphosphatase, Myosinleichtkettenphosphatase, Proteinphosphatase 2C und Proteintyrosinphosphatase ein.

[0060] Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung zur Verwendung in der Medizin werden vorwiegend in Bezug auf die Vermeidung und/oder Behandlung eines medizinischen Zustands wie Fettleibigkeit, Hyperlipämie, Hyperlipidämie und verwandte Krankheiten wie Hyperglykämie (Typ-II-Diabetes), Bluthochdruck, Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, Magen-Darm-Erkrankung und Magen-Darm-Konditionen verwendet. Verbindungen gemäß des ersten und/oder zweiten Aspekts der Erfindung sind bei diesen und anderen Konditionen aufgrund ihrer Fähigkeit nützlich, ein Enzym zu hemmen, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren. Die Erfindung betrifft außerdem nicht-medizinischen Gewichtsverlust, beispielsweise kosmetischen Gewichtsverlust, und schließt das Verbessern der äußeren Erscheinung im Allgemeinen ein. So wie im vorliegenden Text verwendet, bedeutet Vermeidung und/oder Behandlung irgendeiner Störung jegliche Wirkung, welche jeglichen Schaden oder jegliche medizinische Störung in einem beliebigen Ausmaß lindert und schließt die Vermeidung und Behandlung selbst ein. Der Begriff „Behandlung“ bedeutet Verbesserung einer Störung, Krankheit, eines Syndroms, einer Kondition, eines Schmerzes oder einer Kombination von zwei oder mehr davon.

[0061] Es liegt auf der Hand, dass eine wichtige Anwendung der vorliegenden Erfindung den Gewichtsverlust (aller Arten, so wie oben beschrieben) bei Menschen ist. Dennoch betrifft die Erfindung auch medizinischen und nicht-medizinischen Gewichtsverlust bei Tieren, deren Stoffwechsel von Fett und Fettderivaten ein Enzym einschließt, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren. Somit hat die Erfindung eine veterinäre Anwendung und ist insbesondere in Bezug auf medizinischen und nicht-medizinischen Gewichtsverlust bei Haustieren, wie Hauskatzen und Haushunden, sowie bei Tieren nützlich, welche Fleisch für den Verzehr durch den Menschen bereitstellen. In letzterem Fall besteht die Anwendung der vorliegenden Erfindung darin, den Fettgehalt zu reduzieren, um ein magereres Fleischprodukt bereitzustellen.

[0062] Es wird auch die Auffassung vertreten, dass die Verbindungen bei der Reduktion von Toxinpegeln (z. B. Dioxinen und PCBs), die im Körperfett gespeichert sind, nützlich sein können. Ohne durch diese Theorie gebunden werden zu wollen, wird die Auffassung vertreten, dass das Steigern der Menge an unverdaulichem Fett, das durch den Körper wandert, die Diffusion von Toxinen aus dem Fett, das im Körper gespeichert ist, zu den Fetten im Blut und somit in den Darm verstärkt wird.

[0063] Ein sechster Aspekt der Erfindung stellt eine Zusammensetzung bereit, welche eine neuartige Verbind-

dung gemäß des ersten und zweiten Aspekts der Erfindung in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel aufweist. Geeignete Träger und/oder Verdünnungsmittel sind auf dem Fachgebiet wohl bekannt und schließen Stärke, Mannitol, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumsaccharin, Talkum, Zellulose, Glucose, Sucrose (oder anderen Zucker), Magnesiumcarbonat, Gelatin, Öl, Alkohol, Detergenzien, Emulgatoren oder Wasser (vorzugsweise steril) pharmazeutischen Grades ein. Die Zusammensetzung kann eine gemischte Zubereitung einer Zusammensetzung oder eine kombinierte Zubereitung für gleichzeitige, getrennte oder sequentielle Verwendung (einschließlich Verabreichung) sein. Die Verbindungen gemäß der Erfindung zur Verwendung in den zuvor genannten Indikationen können durch ein beliebiges herkömmliches Verfahren, zum Beispiel durch orale (einschließlich Inhalieren), parenterale, mukosale (z. B. bukkal, sublingual, nasal), rektale oder transdermale Verabreichungen verabreicht und die Zusammensetzungen entsprechend angepasst werden.

[0064] Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen als Flüssigkeiten oder Feststoffe, zum Beispiel als Lösungen, Sirups, Suspensionen oder Emulsionen, Tabletten, Kapseln und Lutschtabletten (Pillen) formuliert werden.

[0065] Eine flüssige Formulierung wird im Allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder des physiologisch akzeptablen Salzes in (einem) geeigneten wässrigen oder nicht wässrigen Träger/Trägern – beispielsweise Wasser, Ethanol, Glycerin, Polyethylenglycol oder Öl- bestehen. Die Formulierung kann auch ein Suspensionsmittel, Konservierungsmittel, Geschmacksmittel oder Farbmittel enthalten.

[0066] Eine Zusammensetzung in Form einer Tablette kann unter Verwendung von beliebigen/einem beliebigen Träger(n) hergestellt werden, welche routinemäßig für die Herstellung von festen Formulierungen verwendet werden. Beispiele solcher Träger schließen Magnesiumstearat, Stärke, Lactose, Sucrose und Mikrokristallinzellulose ein.

[0067] Eine Zusammensetzung in der Form einer Kapsel kann unter Verwendung von routinemäßigen Einkapselungsverfahren hergestellt werden. Zum Beispiel können Pulver, Granulate oder Pellets, welche den aktiven Inhaltsstoff beinhalten, unter Verwendung von standardmäßigen Trägern hergestellt und dann in eine harte Gelatinkapsel gefüllt werden; alternativ dazu kann eine Dispersion oder Suspension unter Verwendung eines beliebigen/von beliebigen pharmazeutischen Trägers/Trägern hergestellt werden, zum Beispiel wässrige Gummi, Zellulosen, Silikate oder Öle, und die Dispersion oder Suspension danach in eine weiche Gelatinkapsel gefüllt werden.

[0068] Zusammensetzungen für die orale Verabreichung können so gestaltet sein, dass sie den aktiven Inhaltsstoff vor einem Abbau schützen, während er durch den Verdauungstrakt wandert, zum Beispiel durch eine Außenschicht der Formulierung auf einer Tablette oder Kapsel.

[0069] Typische parenterale Zusammensetzungen bestehen aus einer Lösung oder Suspension der Verbindung oder einem physiologisch akzeptablen Salz in einem sterilen wässrigen Träger oder nicht-wässrigen Träger oder einem parenteral akzeptablen Öl, zum Beispiel Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Lecithin, Erdnussöl oder Sesamöl. Alternativ dazu kann die Lösung gefriergetrocknet und dann mit einem geeigneten Lösemittel unmittelbar vor der Verabreichung rekonstituiert werden.

[0070] Zusammensetzungen für eine nasale oder orale Verabreichung können praktisch als Aerosole, Tropfen, Gels und Pulver formuliert werden. Aerosolformulierungen weisen typischerweise eine Lösung oder feine Suspension des Wirkstoffes in einem physiologisch akzeptablen wässrigen oder nicht-wässrigen Lösemittel auf und werden für gewöhnlich in Einzeldosis- oder Mehrfachdosismengen in steriler Form in einem versiegelten Behälter bereitgestellt, welcher die Form einer Patrone oder Nachfüllung zur Verwendung mit einer Zerstäubervorrichtung aufweisen kann. Alternativ dazu kann der versiegelte Behälter eine einstückige Abgabevorrichtung sein, wie ein Einzeldosis-Naseninhaliergerät oder ein Aerosolabgabegerät, das mit einem Messventil ausgestattet ist, das entsorgt wird, sobald der Inhalt des Behälters aufgebracht ist. Wenn die Dosierform ein Aerosolabgabegerät beinhaltet, ist ein pharmazeutisch akzeptables Treibmittel enthalten. Die Aerosoldosierformen können die Form eines Pumpenzerstäubers annehmen.

[0071] Zusammensetzungen, die für eine bukkale oder sublinguale Verabreichung geeignet sind, schließen Tabletten, Lutschtabletten (Pillen) und Pastillen ein, wobei der aktive Inhaltsstoff mit einem Träger wie Zucker und Akazie, Tragant oder Gelatin und Glycerin formuliert wird. Zusammensetzungen für eine rektale oder vaginale Verabreichung sind praktischerweise in Form von Zäpfchen (die eine herkömmliche Zäpfchenbasis wie Kakaobutter enthalten), Pessaren, Vaginaltabletten, Schaum oder Einläufen vorhanden.

[0072] Zusammensetzungen, die für transdermale Verabreichung geeignet sind, schließen Salben, Gels und Pflaster sowie Injektionen, einschließlich Pulverinjektionen, ein.

[0073] Praktischerweise liegt die Zusammensetzung in Form einer Einheitsdosis wie einer Tablette, Kapsel oder Ampulle vor.

[0074] Die Zusammensetzungen des sechsten Aspektes der vorliegenden Erfindung sind bei der Vermeidung und/oder Behandlung von Fettleibigkeit, mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störungen, anderem medizinischen Gewichtsverlust und nicht-medizinischem verwandtem Gewichtsverlust nützlich. Bevorzugte Merkmale dieses Aspektes der Erfindung sind so wie oben für den ersten bis fünften Aspekt der Erfindung beschrieben.

[0075] Ein siebter Aspekt der Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung gemäß des sechsten Aspektes der Erfindung bereit. Die Herstellung kann durch standardmäßige Techniken, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, erfolgen und enthält das Verbinden einer Verbindung gemäß des ersten oder zweiten Aspektes der Verbindung mit dem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel. Die Zusammensetzung kann in jeglicher Form vorliegen, einschließlich einer Tablette, einer Flüssigkeit, einer Kapsel und eines Pulvers oder in der Form eines Nahrungsmittels, z. B. eines funktionellen Nahrungsmittels. In letzterem Fall kann das Nahrungsmittel selbst als der pharmazeutisch akzeptable Träger wirken.

[0076] Die Verbindungen der Erfindung werden zur Vermeidung und/oder Behandlung von Fettleibigkeit oder einer mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störung, vorzugsweise in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel (gemäß des sechsten Aspektes der Erfindung) bereitgestellt. Mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehende Störungen schließen Hyperlipämie, Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Bluthochdruck, Herzkreislauferkrankungen, Schlaganfall, Magen-Darm-Erkrankungen und gastrointestinale Konditionen ein. Die Verbindung oder Zusammensetzung wird vorzugsweise einem Patienten, der diese benötigt, und in einer Menge verabreicht, die ausreichend ist, um die Symptome des Zustandes, der Störung oder der Erkrankung zu vermeiden und/oder zu behandeln. Für alle Aspekte der Erfindung, insbesondere für die medizinischen, weist die Verabreichung einer Verbindung oder Zusammensetzung ein Dosierregime auf, welches letztendlich durch den behandelnden Arzt bestimmt wird und wobei dieses Faktoren wie die verwendete Verbindung, Typ des Tieres, Alter, Gewicht, Schwere der Symptome, Verfahren der Verabreichung, negative Reaktionen und/oder andere Kontraindikationen berücksichtigt. Spezifische definierte Dosierungsbereiche können durch standardmäßige klinische Versuche bestimmt werden, bei denen der Fortschritt und die Erholung der Patienten vollständig überwacht werden. Solche Versuche können ein eskalierendes Dosierdesign unter Verwendung eines geringen Prozentsatzes der maximal in Tieren tolerierten Dosis als Startdosis in einem Menschen verwendet werden.

[0077] Die physiologisch akzeptablen Verbindungen der Erfindung werden normalerweise in einem täglichen Dosierregime (für einen erwachsenen Patienten) von beispielsweise einer oralen Dosis zwischen 1 mg und 2000 mg, vorzugsweise zwischen 30 mg und 1000 mg, z. B. zwischen 10 und 250 mg, oder einer intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Dosis von zwischen 0,1 mg und 100 mg, vorzugsweise zwischen 0,1 mg und 50 mg, z. B. zwischen 1 und 25 mg der Verbindung der Formel (I) oder eines physiologisch akzeptablen Salzes davon, berechnet als freie Base, verabreicht, wobei die Verbindung ein bis vier Mal pro Tag verabreicht wird. Geeigneter Weise werden die Verbindungen über einen Zeitraum einer kontinuierlichen Therapie, zum Beispiel über einen Zeitraum von einer Woche oder länger verabreicht.

[0078] Ein achter Aspekt der Erfindung stellt ein kosmetisches Verfahren zum Beibehalten eines bestimmten Gewichtes oder zum kosmetischen Gewichtsverlust bereit, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung gemäß des ersten Aspektes der Erfindung aufweist, vorzugsweise in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel (gemäß des fünften Aspektes der Erfindung). Das „Medikament“ wird vorzugsweise einem Patienten, der dieses benötigt, und in einer Menge verabreicht, die für das Beibehalten eines bestimmten Gewichtes oder für kosmetischen Gewichtsverlust ausreichend ist. Der achte Aspekt der Erfindung betrifft Menschen und andere Tiere, insbesondere Haustiere und andere Tiere, welche Fleisch für den menschlichen Verzehr bereitstellen, beispielsweise Kühe, Schweine und Schafe (jeglichen Alters).

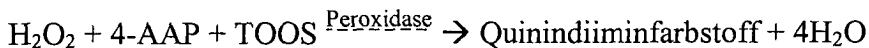
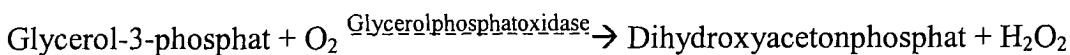
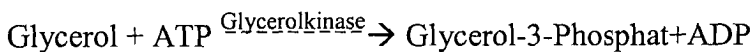
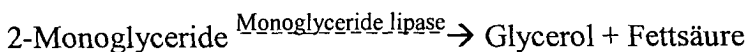
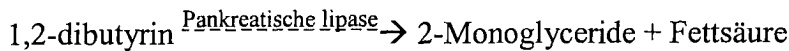
[0079] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele beschrieben.

Testverbindungen

[0080] Die Benzoxazinverbindungen, die in den folgenden Tests verwendet wurden, werden durch die in Tabelle 1 zugewiesene Referenznummer identifiziert.

Messung der Lipaseaktivität unter Verwendung eines Quinindiiminfarbstoffcolorimetrie-Assays

[0081] Die hemmende Aktivität der ausgewählten Verbindungen gegenüber pankreatischer Lipase wurde im folgenden Assay, erhältlich bei Sigma Ltd. (Lipase PSTM, Katalognummer 805-A), gemessen:



[0082] Das Glycerol, das aus der Wirkung von pankreatischer Lipase und Monoglyceridlipase freigesetzt wird, wurde oxidiert, um H₂O₂ freizusetzen. Der Peroxidasereaktionsschritt produziert danach einen Quininfarbstoff welcher pinkfarben ist und Licht mit einer Wellenlänge von 550 nm absorbiert.

Hemmer

[0083] Einzelne Verbindungen wurden in DMSO (Dimethylsulfoxid) bei 10 mM aufgelöst. DMSO wurde verwendet, um Probleme mit wasserunlöslichen Verbindungen zu vermeiden.

[0084] Für einzelne Verbindungen wurde die IC₅₀ (Konzentration, bei der die Lipaseaktivität auf die Hälfte des Maximums gehemmt wird) berechnet, indem die hemmende Wirkung aus Log-Dosis-Reaktionskurven unter Verwendung einer Bandbreite an Hemmerkonzentrationen gemessen wurde.

Ergebnisse

[0085] Eine Reihe von Verbindungen wurde in dem Quinindiiminfarbstoffcolorimetrie-Assay getestet, welcher ein schnelles Verfahren zur Messung von Lipasehemmungsaktivität bereitstellt. Keine der getesteten Verbindungen beeinträchtigte die colorimetrische Reaktion, d.h. sie haben keine falschen positiven Ergebnisse hervorgebracht.

[0086] Eine Reihe von hemmenden Aktivitäten für die getesteten Benzoxazinverbindungen wurden beobachtet, was zeigt, dass diese Verbindungen Hemmer von humaner pankreatischer Lipase sind. Die folgenden Verbindungen hatten IC₅₀-Werte von ≤1μM: 1–3, 5–12, 14, 15, 17, 19–21, 23–26, 28–30.

Messung von Lipaseenzymaktivität unter Verwendung eines NaOH-Titrationsverfahrens

[0087] Die hemmende Aktivität der ausgewählten Verbindungen gegenüber pankreatischer Lipase wurde in dem Assay gemessen, der in Pasquier et al., 1986, Volume 7, Nutritional Biochemistry, 293–302, beschrieben wird.

[0088] Log-Dosis Reaktionskurven wurden unter Verwendung einer Reihe von Hemmerkonzentrationen konstruiert.

Ergebnisse

[0089] Ausgewählte Benzoxazinonverbindungen wurden in dem NaOH-Titrations-Assay getestet. In diesem Assay wird die Aktivität von Schweinepankreaselipase in einem System, das Lipidmizellen enthält, aufgezeichnet. Diese Konditionen sind daher ähnlich wie jenein, die im gastrointestinalen Trakt aufgefunden werden.

[0090] Eine Reihe von hemmenden Aktivitäten wurden in diesem Assay bei den getesteten Benzoxazinonverbindungen beobachtet, was zeigt, dass diese Verbindungen Hemmer von Schweinepankreaselipase sind. Die folgenden Verbindungen wiesen einen IC_{50} -Wert von $\leq 2\mu M$ auf: 1–3, 5, 8, 11, 12, 14–20, 24, 26, 28, 29, 30.

[0091] Somit zeigen die Ergebnisse, dass die getesteten Benzoxazinone Inhibitoren der Fettverdauung sind und dass diese Verbindungen insbesondere zur Behandlung von Fettleibigkeit geeignet sein können.

Mausmodell-Assay

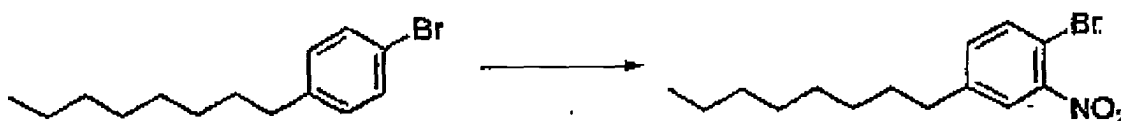
[0092] Verbindung 24 wurde in einem Mausmodell getestet, wie von Isler et al., British Journal of nutrition, 1995, 73:851–862 beschrieben, und stellte sich als wirksamer Lipasehemmer heraus.

Synthese von Zwischenprodukten

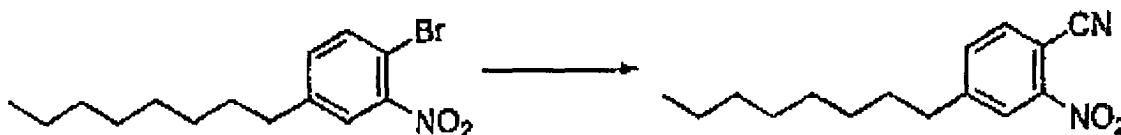
Synthese von 4-substituierten Anthranilsäuren

Beispiel: 4-Octylanthranilsäure (4-Octyl-2-aminobenzoessäure)

[0093] Das Verfahren basiert auf jenem von L.A. Paquette et al. J. Am. Chem. Soc. 99, 3734 (1981)



[0094] Eine Lösung aus 1-Bromo-4-octylbenzen (9,9 g, 36 mmol) in Schwefelsäure (20 ml) wurde in einem Eisbad gekühlt. Dazu wurde Salpetersäure (1,44 ml, 36 mmol) hinzugefügt. Das Eisbad wurde entfernt und die Mischung 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine weitere Portion Salpetersäure wurde hinzugefügt (0,07 ml, 1,75 mmol) und das Rühren für weitere 20 Minuten fortgeführt. Die Mischung wurde in wässriges Kaliumcarbonat gefüllt, welches mit Ethylacetat extrahiert wurde. Das organische Extrakt wurde mit gesättigtem wässrigem Kaliumcarbonat, Wasser und Salzlauge gewaschen und danach getrocknet ($MgSO_4$) und konzentriert. Die Reinigung des Rohproduktes durch Flash-Chromatographie (1 % EtOAc/Hexan) entfernte das ungewollte (Haupt-) Regioisomer und ergab das erwünschte Material in Form eines gelben Öls (1,7 g, 5,4 mmol).



[0095] Das Substrat (1,7g, 5,4 mmol), Kupfer (I) Cyanid (0,533g, 5,9 mmol) und Pyridin (20 ml) wurden zwei Tage lang bei 150 °C einem Rückfluss unterzogen. Konzentration in vacuo und Reinigung durch Flash-Chromatographie (10 % bis 20 % EtOAc/Hexan) ergaben das gewünschte Material in Form eines braunen Öls (739 mg, 2,8 mmol).



[0096] Das Substrat (694 mg, 2,7 mmol) wurde bei 150 °C in einem Gemisch aus Wasser (2ml), AcOH (1 ml) und Schwefelsäure (1 ml) zwei Tage lang erhitzt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert, wobei die or-

ganische Phase mit Wasser (×2) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert wurde, um das gewünschte Material (744 mg, 2,7 mmol) zu ergeben.



[0097] Das Ausgangsmaterial (744 mg, 2,7 mmol) wurde in Ethanol (10 ml) aufgelöst, und dazu wurde ein Brei aus 10 % Palladium auf Holzkohle (Aktivkohle) (40 mg) in Ethanol (4 ml) hinzugefügt. Der Kolben wurde mit Stickstoff, danach Wasserstoff (1 atm) gespült, und im Anschluss daran wurde das Rühren über Nacht aufrechterhalten. Weitere Katalysator-Portionen (5 mg und 25 mg) wurden hinzugefügt, wobei die Reaktion nach weiteren 24 Stunden abgeschlossen war. Das Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgur (celit) gefiltert und sorgfältig mit Methanol und Ethylacetat gespült. Die Konzentration ergab Anthranilsäure (597 mg, 2,4 mmol) mit ausreichender Reinheit zur Verwendung ohne weitere Reinigung. δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,79 – 0,81 (3H, m, Me), 1,12 – 1,36 (10H, m, $5 \times \text{CH}_2$), 1,52 (2H, br.s, ArCH_2CH_2), 2,45 (2H, br.s, ArCH_2), 6,42 (2H, br.s, $2 \times \text{ArH}$), 7,74 (1H, br.s, ArH); m/z (ES^+) 250 (MH^+).

Synthese von substituierten Phenylisocyanaten

Beispiel: Herstellung von 4-Octylphenylisocyanat



[0098] Eine Lösung aus 4-Octylanilin (0,3 ml, 1,3 mmol) und Diisopropylamin (0,205 ml, 5,2 mmol) in THF (5 ml) wurde auf -10°C abgekühlt. Eine 20 % Lösung von Phosgen in Toluol (1,3 ml, 2,6 mmol) wurde hinzugefügt, danach wurde das Gemisch stehen gelassen, damit es sich auf Raumtemperatur erwärmen kann und wurde bei dieser Temperatur 3 Stunden lang gehalten. Überschüssiges Phosgen wurde unter einem Strom von Stickstoff (beim Ausgang mit $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ gewaschen) entfernt, um eine Lösung des Rohisocyanats zu ergeben, welches direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

[0099] 4-Benzoylphenylisocyanat wurde durch ein analoges Verfahren aus dem entsprechenden Anilin hergestellt.

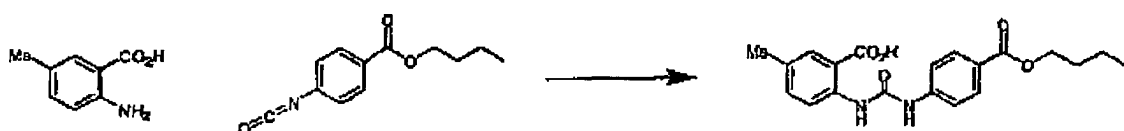
[0100] Substituierte 4-Phenoxyphenylisocyanate können aus den entsprechenden Aminen durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

Synthese von Verbindungen gemäß der Erfindung

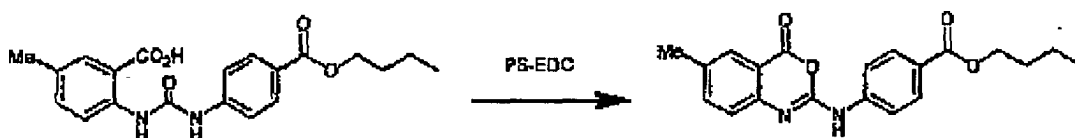
Beispiel 1

Synthese von 2-(4-Butoxycarbonylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on

(Referenznummer 14)



[0101] Eine Lösung aus 2-Amino-5-methylbenzoesäure (690 mg, 4,57 mmol) in THF (2 ml) wurde mit 4-n-butoxycarbonylphenylisocyanat (1,0 g, 4,57 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten, wobei während dieser Zeit dem Lösemittel ermöglicht wurde, zu verdampfen, um einen blassen braunen Feststoff zu hinterlassen (1,7 g, quantitative); δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 0,93 (3H, t, J7, CH_2CH_3), 1,41 (2H, tq, J, J'7, CH_2CH_3), 1,67 (2H, tt, J, J'7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,28 (3H, s, CH_3), 4,23 (2H, t, J7, OCH_2), 7,37 (1H, d, J8, Ph), 7,77 (1H, s, Ph), 7,85 – 7,92 (4H, m, Ph), 8,24 (1H, d, J8, Ph).

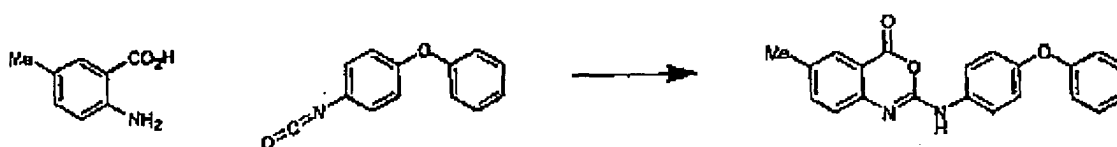


[0102] Einer Lösung aus dem Harnstoff (185 mg, 0,5 mmol) in DMF (10 ml) wurde polymergestütztes EDC (PS-EDC) ($0,8 \text{ mmol g}^{-1}$, 1,0 g) hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde das Harz abgefiltert und mit DMF gewaschen ($2 \times 5 \text{ ml}$). Das Filtrat und das Waschwasser wurden kombiniert und unter reduziertem Druck verdampft, um die erforderliche Verbindung als cremefarbenen-Feststoff zu erhalten (150 mg, 85 %); δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 0,94 (3H, t, J7, CH_2CH_3), 1,42 (2H, tq, J, J'7, CH_2CH_3), 1,69 (2H, tt, J, J'7; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,39 (3H, s, CH_3), 4,25 (2H, t, J7, OCH_2), 7,36 (1H, d, J8, Ph), 7,63 (1H, d, J8, Ph), 7,80 (1H, s, Ph), 7,90–7,95 (4H, m, Ph); m/z (ES^-) 351 (M-H^+).

Beispiel 2

Synthese von 6-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on

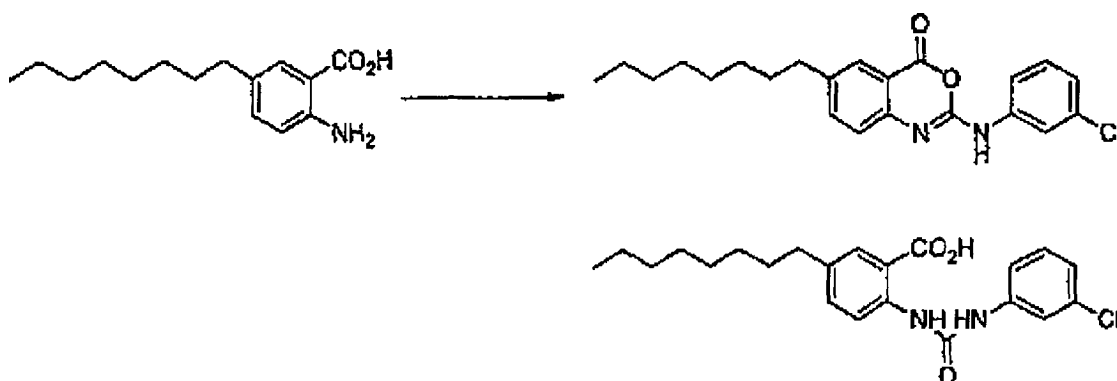
(Referenznummer 15)



[0103] Eine Lösung aus 2-Amino-5-methylbenzoesäure (172 mg, 1,10 mmol) in THF (1 ml) wurde mit 4-Phenoxyphenylisocyanat (241 mg, 1,10 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten, und während dieser Zeit wurde dem Lösemittel ermöglicht, zu verdampfen, um einen blassen braunen Feststoff zu hinterlassen. Dieser wurde in DMF (5 ml) aufgelöst und zu einer Suspension aus PS-EDC ($0,8 \text{ mmol g}^{-1}$, 2,8 g) in DMF (20 ml) hinzugefügt. Das resultierende Gemisch wurde 18 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde das Harz abgefiltert und mit DMF ($2 \times 5 \text{ ml}$) gewaschen. Das Filtrat und das Waschwasser wurden kombiniert und unter reduziertem Druck verdampft. Flash-Säulenchromatographie über Silika (20 % Ethylacetat in Hexan als Elutionsmittel) ergab die erforderliche Verbindung als cremefarbenen-Feststoff (153 mg, 40 %); δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 2,36 (3H, s, CH_3), 6,96 (2H, d, J8, Ph), 7,04 (1H, d, J8, Ph), 7,09 (1H, t, J8, Ph), 7,26 (1H, d, J8, Ph), 7,34 – 7,38 (2H, m, Ph), 7,55 – 7,56 (1H, m, Ph), 7,76 – 7,78 (4H, m, Ph); m/z (ES^+) 345 (MH^+).

Beispiel 3

2-(3-Chlorphenylamino)-6-octyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on



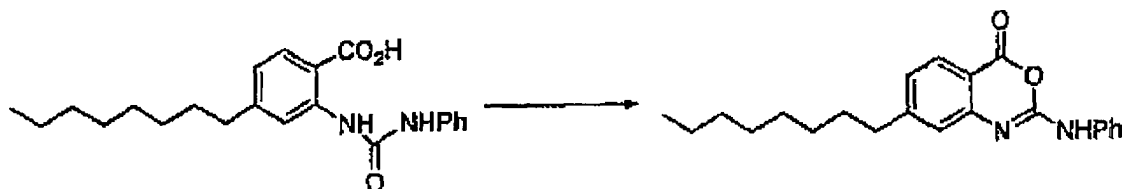
[0104] Die Anthranilsäure (200 mg, 0,8 mmol) wurde in wasserfreiem THF (1 ml) aufgelöst, und dazu wurde 3-Chlorphenylisocyanat (117 μl , 0,96 mmol) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 3 Stunden lang gerührt, bevor es konzentriert wurde. Der Rest wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit 5 % wässriger Zitronensäure, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlauge gewaschen, danach getrocknet (MgSO_4) und konzentriert, um einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben. Dieser wurde durch Flash-Chromatographie auf Silika (15 % EtOAc/Hexan bis 100 % EtOAc, dann 10 % EtOH/EtOAc) gereinigt, was in der Elutionsreihenfolge Benzoxazinon (18 mg, 0,05 mmol); δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,77 – 0,82

(3H, m, Me), 1,19 – 1,24 (10H, m, 5 × CH₂), 1,55 – 1,57 (2H, m, ArCH₂CH₂), 2,56 – 2,62 (2H, m, ArCH₂), 7,00 – 7,32 (4H, m, 3 × ArH, NH), 7,40 – 7,49 (2H, m, 2 × ArH), 7,81 bis 7,83 (2H, m, ArH); m/z (ES⁺) 385 (MH⁺) und den Harnstoff (160 mg, 0,4 mmol); m/z (ES⁻) 401 (M-H)⁻ ergab.

[0105] Der Restharnstoff kann in einem getrennten Schritt (wie im Verfahren unten) zyklisiert werden, um erforderlichenfalls mehr Benzoxazinon bereitzustellen.

Beispiel 4

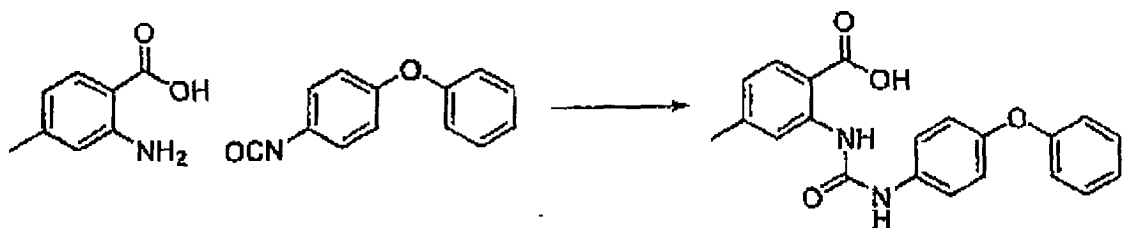
7-Octyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on (Verbindung 23)



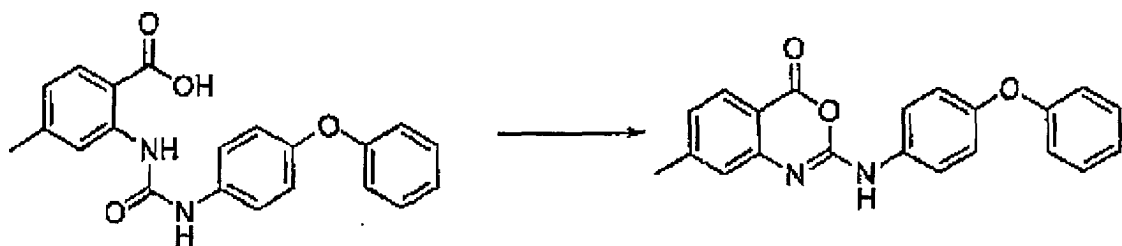
[0106] Der Harnstoff (126 mg, 0,34 mmol) wurde in trockenem DCM (4 ml) suspendiert, 1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC, 131 mg, 0,68 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch 24 Stunden lang gerührt. Eine weitere Portion von EDC (131 mg, 0,68 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch für weitere 24 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlauge gewaschen, danach getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Das ergab das gewünschte Benzoxazinon (89 mg, 0,25 mmol), welches keine weitere Reinigung erforderte: δ_H (400 MHz, CDCl₃) 0,92 (3H, t, J6.7, Me), 1,30 – 1,36 (10H, m, 5 × CH₂), 1,68 – 1,70 (2H, m, ArCH₂CH₂), 2,71 – 2,75 (2H, m, ArCH₂), 6,80 (1H, br.s, NH), 7,13 – 7,21 (2H, m, 2 × ArH), 7,28 (1H, s, ArH), 7,42 – 7,46 (2H, m, ArH), 7,70 (2H, d, J8.2, ArH), 8,04 (1H, d, J8.1, ArH); m/z (ES⁺) 351 (MH⁺).

Beispiel 5

7-Methyl-2-(4-phenoxyphenyl)-4H-3,1-benzoxazin-4-on



[0107] 2-Amino-4-methylbenzoesäure (207 mg, 1,37 mmol) in THF (3 ml) wurde mit 4-Phenoxyphenylisocyanat (289 mg, 1,37 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde 48 Stunden lang bei Raumtemperatur gehalten, danach mit Ethylacetat verdünnt und mit 2N HCl, Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salzlauge gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und konzentriert. Der Rest wurde chromatographiert auf Silika (50 % bis 100 % Ethylacetat Hexangradient, danach 1 % Methanol/Ethylacetat), um einen weißen Feststoff zu erhalten (217 mg, 0,6 mmol, 44 %); δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,28 (3H, s, Me), 6,72 (1H, d, J8.0, ArH), 6,95 (4H, m, ArH), 7,08 (1H, t, J6.9, ArH), 7,36 (2H, t, J7.9, ArH), 7,56 (2H, d, J8.7, ArH), 7,87 (1H, d, J7.6, ArH), 8,11 (1H, s, ArH), 9,49 (1H, s, NH); m/z (ES⁻) 362 (M-H)⁻.



[0108] Der Harnstoff (217 mg, 0,6 mmol) in DCM (4 ml) wurde mit EDC (126 mg, 0,66 mmol) behandelt. Nach 24 Stunden und 48 Stunden wurden weitere EDC-Portionen hinzugefügt (jeweils 115 mg, 0,6 mmol). Das Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Salz-

lauge gewaschen, danach getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert, um das Benzoxazinon (137 mg, 0,4 mmol, 67 %) zu ergeben; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 2,37 (3H, s, Me), 6,7 (1H, br.s, NH), 6,94 – 7,05 (6H, m, ArH), 7,14 (1H, s, ArH), 7,27 (2H, t, J7.7, ArH), 7,54 (2H, d, J8.7, ArH), 7,89 (1H, d, J8.1, ArH); m/z (ES^+) 345 (MH^+).

[0109] Die anderen in Tabelle 1 aufgelisteten Verbindungen können in einer ähnlichen Weise hergestellt werden, wie die oben genannten Beispiele 1 bis 5. Insbesondere wurden folgende Verbindungen unter Verwendung der genannten Ausgangsmaterialien hergestellt:

Nummer der Verbindung	Ausgangsmaterial 1	Ausgangsmaterial 2
2	2-Aminobenzoesäure	4-Butylphenylisocyanat
8	2-Aminobenzoesäure	4-Phenoxyphenylisocyanat
10	2-Aminobenzoesäure	4(1-Methylethyl)phenylisocyanat
11	2-Aminobenzoesäure	4-Trifluormethylphenylisocyanat
12	2-Aminobenzoesäure	3-Trifluormethylphenylisocyanat
13	2-Amino-5-methylbenzoesäure	1-Naphthylisocyanat
14	2-Amino-5-methylbenzoesäure	4-Butoxycarbonylphenylisocyanat

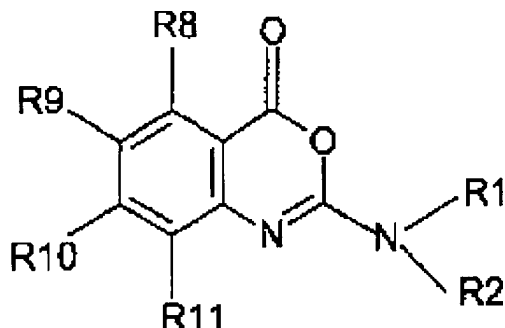
15	2-Amino-5-methylbenzoesäure	4-Phenoxyphenylisocyanat
17	2-Amino-4-fluorbenzoesäure	Phenylisocyanat
18	2-Amino-6-fluorbenzoesäure	Phenylisocyanat
19	2-Amino-4-methylbenzoesäure	Phenylisocyanat
20	2-Amino-4-ethylbenzoesäure	Phenylisocyanat
21	2-Amino-5-methylbenzoesäure	4-Hexylphenylisocyanat
22	2-Amino-5-methylbenzoesäure	4-Heptyloxyphenylisocyanat
23	2-Amino-4-octylbenzoesäure	Phenylisocyanat
24	2-Amino-4-methylbenzoesäure	4-Phenoxyphenylisocyanat
25	2-Amino-5-methylbenzoesäure	Hexadecylisocyanat
26	2-Amino-4-Butylbenzoesäure	Phenylisocyanat
27	2-Amino-4-methylbenzoesäure	2-Phenoxyphenylisocyanat
28	2-Amino-4-methylbenzoesäure	3-Phenoxyphenylisocyanat
29	2-Amino-4-methylbenzoesäure	4-Benzoylphenylisocyanat
30	2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäure	4-Phenoxyphenylisocyanat
31	2-Amino-4-methylbenzoesäure	4-Octylphenylisocyanat
32	3-Aminopyridin-4-carbonsäure	Phenylisocyanat
33	2-Amino-4-methylbenzoesäure	Cyanphenylisocyanat

[0110] Die vorhergehende Beschreibung führt im Detail spezifische Verbindungen, Zusammensetzungen,

Verfahren und Verwendungen an, die angewendet werden können, um die vorliegende Erfindung umzusetzen. Fachmänner werden jedoch in der Lage sein, alternative verlässliche Verfahren zu verwenden, um alternative Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung umzusetzen, die durch die vorliegende Anmeldung ebenfalls erfasst werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung, welche folgende Formel (II) aufweist:



(II)

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon, bei der Herstellung eines Medikamentes zur Vermeidung oder Behandlung von Zuständen, welche die Hemmung eines Enzyms erfordern, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren, wobei der Zustand Fettleibigkeit oder eine mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehende Störung ist; wobei in der Formel (II):

R¹ ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl (gegebenenfalls durch eines oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochen), Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, reduziertes Arylalkyl, Arylalkenyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, Heteroarylalkenyl, reduziertes Aryl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroarylalkyl oder ein substituiertes Derivat davon ist, wobei die Substituenten einer oder mehrere unabhängig aus der Gruppe ausgewählte Substituenten sind, welche aus Halogen, Alkyl, halosubstituiertem Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem Heteroarylalkyl, Arylalkoxy, Cyan, Nitro-, -C(O)R⁴, -CO₂R⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -NR⁶R⁷, -OR⁶, -SR⁶, -C(O)CX¹X²NR⁶R⁷, -C(O)NR⁴R⁵, -C(O)N(OR⁵)R⁶, -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 besteht, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ und/oder R² von dem exozyklischen Stickstoffatom durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss, und

R² Wasserstoff oder eine wie oben für R¹ definierte Gruppe ist;

und wobei:

R⁴ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroarylalkyl, -OR⁶, -NHCX¹X²CO₂R⁶ oder -NR⁶R⁷ ist;

R⁵ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroarylalkyl ist;

R⁶ und R⁷ unabhängig ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Arylalkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, Heteroarylalkyl, reduziertem Heteroarylalkyl oder -(CH₂)_n(OR⁵)_m, wobei n gleich 1 bis 12 und m gleich 1–3 ist; und

X¹ und X² unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl, Heteroaryl, Arylalkyl, Heteroarylalkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes Heteroarylalkyl sind;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ jeweils unabhängig Wasserstoff, Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan oder eine Gruppe R¹, wie oben definiert, sind;

oder eine Gruppe R¹²Q, wobei Q gleich O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO₂ oder SO₂NH₂ und R¹² Wasserstoff oder eine Gruppe R¹, wie oben definiert, ist;

oder eine Gruppe R¹R²N, wobei R¹ und R² wie oben definiert sind, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ und/oder R² von dem aromatischen Heteroatom-Substituenten durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei in der Verbindung der Formel (II) R¹ eine Aryl- oder eine Arylalkylgruppe, wobei der Alkylanteil bis zu 25 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine Arylarylgruppe ist, wobei die Arylalkylgruppe oder die Arylarylgruppe durch einen Spacer getrennt sein können, wobei der Spacer ein Ester,

Amid, O, CH₂ oder ein Keton sein kann;

R² Wasserstoff oder eine wie oben für R¹ definierte Gruppe ist;

R⁸ Wasserstoff oder Fluor ist;

R⁹ niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; zyklisches Alkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen; Haloalkyl; oder ein Halogen ist;

R¹⁰ niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen; zyklisches Alkyl mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen; Haloalkyl oder ein Halogen ist;

R¹¹ Wasserstoff, niedrigeres verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Halogen ist.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, wobei R¹ Phenyl darstellt, das durch eine Gruppe substituiert ist, die ausgewählt ist aus OR¹³, -COR¹³, CO₂R¹³, SOR¹³, SO₂R¹³, CONR¹³R¹⁴, NR¹⁴C(O)NR¹³, C₁₋₁₀-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkoxy, HaloC₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, ArylC₁₋₁₀-Alkyl, Heteroaryl oder HeteroarylC₁₋₁₀-Alkyl, wobei R¹³ und R¹⁴ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₁₀-Alkyl, C₂₋₁₀-Alkenyl, C₂₋₁₀-Alkynyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkenyl, Aryl, ArylC₁₋₁₀-Alkyl, Heteroaryl, HeteroarylC₁₋₁₀-Alkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes HeteroarylC₁₋₁₀-Alkyl darstellen.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ durch OR¹³ oder COR¹³ substituiertes Phenyl, wobei R¹³ Phenyl ist; Phenyl, das durch -CO₂R¹³ substituiert ist, wobei R¹³ C₁₋₁₀-Alkyl darstellt; oder Phenyl, das durch C₆₋₁₀-Alkyl substituiert ist, darstellt.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Enzym eine Lipase ist.

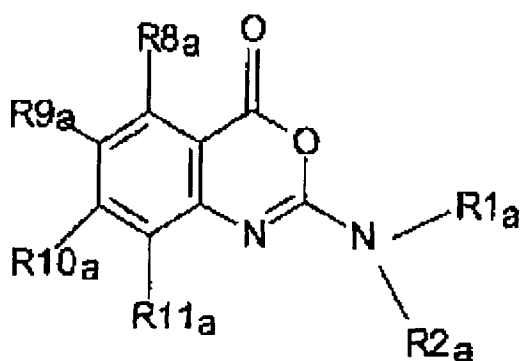
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehende Störung aus Hyperlipämie, Hyperlipidämie, Hyperglycämie (Typ-II-Diabetes), Bluthochdruck, Herz-Kreislaufkrankung, Schlaganfall, Magen-Darm-Erkrankung oder Magen-Darm-Zustand ausgewählt ist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Medikament zur Reduktion von Toxinpegeln im Körperfett dient.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Medikament zur Verabreichung an Menschen bestimmt ist.

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Medikament zur Verabreichung an Tiere bestimmt ist.

10. Verbindung der Formel (IIa):



(IIa)

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, eines Esters oder Amids davon;

wobei:

R^{1a} darstellt

(i) ein C₁₀₋₃₀ verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, C₂₋₃₀-Alkenyl, C₂₋₃₀-Alkynyl, Cycloalkenyl, Aryl-C₁₀₋₃₀-Alkyl, Aryl-C₁₀₋₃₀-Alkenyl, Heteroaryl, Heteroaryl-C₁₋₃₀-Alkyl, Heteroaryl-C₂₋₃₀-Alkenyl, reduziertes Aryl, reduziertes Heteroaryl, reduziertes Heteroaryl-C₁₋₃₀-Alkyl oder ein substituiertes Derivat davon, wobei die Substituenten einer oder mehrere Substituenten sind, die unabhängig aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, C₁₋₁₀-Alkyl, halosubstituiertem C₁₋₁₀-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₁₀-Alkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem

Heteroaryl-C₁₋₁₀Alkyl, Aryl-C₁₋₁₀Alkoxy, Cyan, Nitro, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³, -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴ und -NR¹⁴C(O)R¹³ besteht, unter der Bedingung, dass jeder Heteroatom-Substituent in R¹ von dem exozyklischen Stickstoffatom durch mindestens zwei (vorzugsweise gesättigte) Kohlenstoffatome getrennt sein muss; oder

(ii) Aryl, das durch eines oder mehrere unabhängig aus der Gruppe substituiert ist, die aus halosubstituiertem C₁₋₁₀Alkyl, Aryl, Aryl-C₁₋₁₀Alkyl, Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl, reduziertem Heteroaryl-C₁₋₁₀Alkyl, Aryl-C₁₋₁₀Alkoxy, Cyan, -C(O)R¹³, -CO₂R¹³, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -OR¹³ (vorausgesetzt, dass in diesem Fall R¹³ nicht Aryl oder Alkyl darstellt), -SR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴ und -NR¹⁴C(O)R¹³ besteht,

wobei:

R¹³ und R¹⁴ jeweils unabhängig Wasserstoff, C₁₋₁₀Alkyl, C₂₋₁₀Alkenyl, C₂₋₁₀Alkynyl, C₃₋₆Cycloalkyl, C₃₋₆Cycloalkenyl, Aryl, ArylC₁₋₁₀Alkyl, Heteroaryl, HeteroarylC₁₋₁₀Alkyl, reduziertes Heteroaryl oder reduziertes HeteroarylC₁₋₁₀Alkyl darstellen;

R^{2a} Wasserstoff oder eine wie für R₁ oben definierte Gruppe ist; und

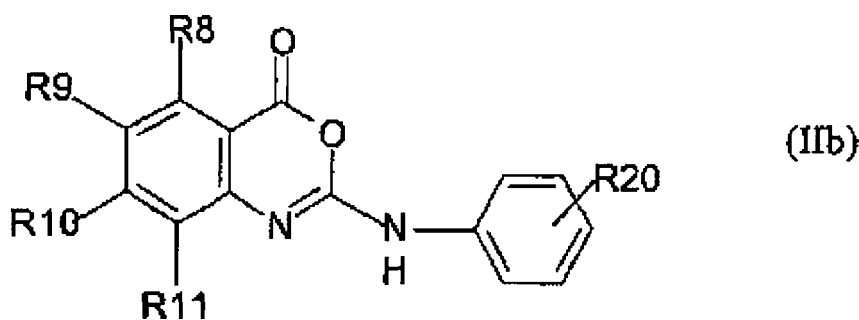
R^{8a}, R^{9a} und R^{11a} so sind wie oben für R⁸, R⁹ und R¹¹ in Formel II definiert; und wobei R^{10a} unabhängig Halo, Hydroxy, Amino, Nitro, Cyan oder eine Gruppe R¹, wie in Formel II definiert, ist,

oder eine Gruppe R¹²Q, wobei Q gleich O, CO, CONH, NHCO, S, SO, SO₂ oder SO₂NH und R¹² Wasserstoff oder eine Gruppe, wie für R¹ in Formel II definiert, ist, unter der Bedingung, dass:

wenn R^{1a} eine Heteroarylgruppe darstellt, diese nicht Thiadiazoyl, Triazoyl oder Thiazoyl ist, und wenn R^{1a} eine reduzierte Heteroarylgruppe ist, dies nicht Thiazolidinyl ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, wobei R^{8a} und R^{11a} ein Wasserstoffatom darstellen.

12. Verbindung der Formel (IIb)



wobei

R⁸ – R¹¹ so sind wie zuvor in Anspruch 1 definiert und

R²⁰ wahlweise substituiertes Phenoxy darstellt.

13. Verbindung der Formel (II), ausgewählt aus:

- 2-Phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 6-Chlor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 6-Methyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-(4-Chlorphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 6-Methyl-2-(naphth-2-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 5-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Methyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Ethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Octyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Butyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-Phenylamino-4H-pyrido[2,3-d][1,3]oxazin-4-on;
- 6-Nitro-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 6-Acetamido-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-Phenylamino-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 7-Amino-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-Phenylamino-4H-pyrido[3,4-d][1,3]oxazin-4-on;
- 2-Cyclopropylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-(Naphth-2-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 2-(6-Phenylhexylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
- 6-Cyan-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;

6-Trifluormethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Formyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-Phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on-6-Sulfinsäure;
 7-Hydroxy-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Cyclopropyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6,7-Dimethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Iodo-2-octylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Butyl-2-octylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Methyl-2-(dodeca-7-ynylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 8-Fluor-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Cyclopropyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Mercapto-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on; und
 6-Cyan-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 oder einem Salz, Ester oder Amid davon.

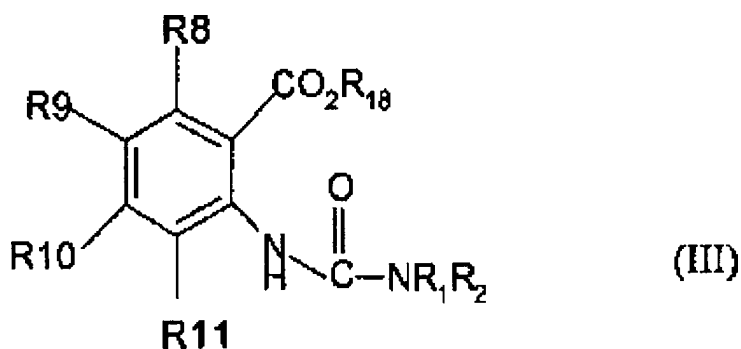
14. Verbindung der Formel (IIa), ausgewählt aus:

2-(4-Trifluormethylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(3-Trifluormethylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Butoxycarbonylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-Hexadecylamino-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Benzoylphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Phenoxyphenylamino)-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(2-Cyanphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(3-Cyanphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Cyanphenylamino)-7-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Cyanophenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Carboxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Aminophenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Hydroxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-N-Methylcarbamoylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2,2'-(1,8-Octylidendiamino)-bis-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(Pyrrol-3-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(Piperidin-4-ylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-[6-(Pyrrol-2-yl)-hexylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Ethoxycarbonylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on; und
 6-Methyl-2-[6-(thien-2-yl)hexylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 oder einem Salz, Ester oder Amid davon.

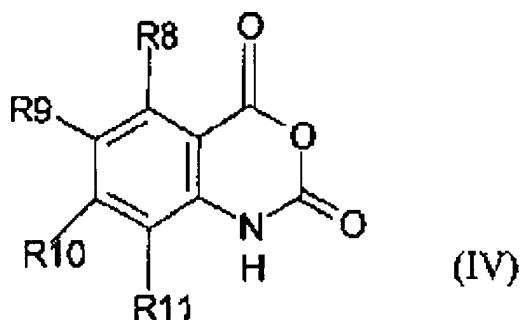
15. Verbindung der Formel (IIb), ausgewählt aus:

2-(4-Butylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Methoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Methylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-[4(1-Methylethyl)phenylamino]-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 6-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Ethyl-2-phenylamino-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Hexylphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(4-Heptyloxyphenylamino)-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Methyl-2-(4-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Methyl-2-(2-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Methyl-2-(3-phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 7-Methyl-2-(4-octylphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 2-(2-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on; und
 2-(3-Phenoxyphenylamino)-4H-3,1-benzoxazin-4-on;
 oder einem Salz, Ester oder Amid davon.

16. Verfahren zur Herstellung einer neuartigen Verbindung der Formel (II) nach einem der Ansprüche 10 bis 15, wobei das Verfahren Folgendes aufweist: Verfahren (A): Zyklisieren einer Verbindung der Formel (III)



wobei R^1 und $R^8 - R^{11}$ so sind wie zuvor definiert und R^{18} Wasserstoff oder C_{1-6} Alkyl ist, oder:
Verfahren (B): Reagieren einer Verbindung der Formel (IV)



mit einem Amin der Formel (V)



oder

Verfahren (C): Umwandeln einer Verbindung der Formel (II), (IIa) oder (IIb) in eine andere Verbindung der Formel (IIa) oder (IIb), beispielsweise durch

- (i) Reduktion einer Verbindung der Formel (II), (IIa) oder (IIb), wobei irgendeines von R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} eine Alkenyl- oder Alkynyl-Gruppe oder -Anteil enthält, auf die entsprechende Alkyl- oder Alkenyl-Gruppe oder -Anteil; oder
- (ii) Alkylierung einer Verbindung der Formel (II), (IIa) oder (IIb), wobei eines oder mehrere von R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} ein Halogenatom darstellen.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 15 zur Verwendung in der Medizin.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche eine neuartige Verbindung der Formel (II) nach einem der Ansprüche 10 bis 15 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester, ein Amid oder ein Pro-Arzneimittel davon in Kombination mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel enthält.

19. Verbindung nach Anspruch 17 oder eine Zusammensetzung nach Anspruch 18 zur Vermeidung oder Behandlung von Fettleibigkeit oder einer mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehenden Störung.

20. Verbindung oder Zusammensetzung nach Anspruch 19, wobei die mit Fettleibigkeit in Zusammenhang stehende Störung aus Hyperlipämie, Hyperlipidämie, Hyperglycämie (Typ-II-Diabetes), Bluthochdruck, Herzkreislauferkrankung, Schlaganfall, Magen-Darm-Erkrankung oder Magen-Darm-Zuständen ausgewählt ist.

21. Nahrungsmittelprodukt, welches eine Verbindung der Formel (II) nach einem der Ansprüche 10 bis 15 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz, einen Ester oder ein Amid davon enthält.

22. Verbindung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, zur Verwendung beim Hemmen eines Enzyms, dessen bevorzugte Wirkungsweise darin besteht, die Hydrolyse einer Esterfunktionalität zu katalysieren.

23. Kosmetisches Verfahren zum Beibehalten eines bestimmten Gewichts oder zum kosmetischen Gewichtsverlust, wobei das Verfahren die Verabreichung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15

aufweist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen