

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA Y OFICIO

Indicacion : 0003965 0000000

Folios: 59

Fecha (RD): 2023 11-03 16:24:12

Recibe : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Expendencia: 2320 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social NOVARTIS AG

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

SUIZA

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

BASILEA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección y Domicilio

CRA. 11A No. 84-78. OFICINA 305

Ciudad

SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Teléfono 6 162851/61

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

1. ANDREAS BILICH; 2. ERWIN PAUL SCHREINER; 3. BARBARA WOLFF-WINISKI

Identificación

Dirección

1. MÖDLING, AUSTRIA; 2. WIEN, AUSTRIA; 3. WIEN, AUSTRIA

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención DERIVADOS DE BENZOKA- Y BENZOTIAZOL COMPUESTO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LOS CONTIENE Y PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE LA MENCIONADA COMPOSICIÓN

PRIORIDAD REIVINDICADA:

sí



NO



TIPO DE PRIORIDAD:

ANDINA



UNIONISTA



(33) País GRAN BRETAÑA
GRAN BRETAÑA

Fecha NOVIEMBRE 12, 1992
MARZO 28, 2009

(31) No. Solicitud 227432.1
9997511.2

Para publicar a los



6 meses



12 meses



18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61 K 31/42 // 31/425 // 31/255

2396/P

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Proveer una clase de benzoxa- y benzotiazoles sustituidos en la parte de heterociclilo de la estructura del anillo, y que llevan un grupo éster de ácido sulfámico. Poseen actividad farmacológica interesante.

Se pueden preparar mediante la sulfamoiación de un compuesto correspondiente que lleve un grupo hidroxilo, o mediante N-sustitución.

Se indican para utilizarse como inhibidores de sulfatasa de esteroide en la prevención y el tratamiento de enfermedades que respondan a la inhibición de sulfatasa de esteroide, tales como acné.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica No. 17.398	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC No. 17.398	☒
Recibo de la tasa respectiva No. 63,395	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propiedad según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros documentos	☐

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA
NOMBRE


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 Usaquén.

T.P. No. 68.228



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Indicacion : 00000000 00000000 Folios: 59
Fecha (PCB): 2000-11-03 16:25:12
Tramite : CSE PATENTES D I REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Procedencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 63,395
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ESCORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2703140	4,760,000.00

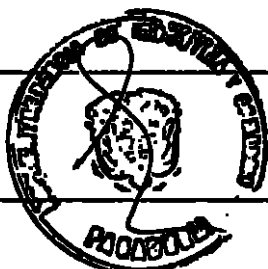
***** CONCEPTO *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
		TOTAL :	\$ 600,000.00

DM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



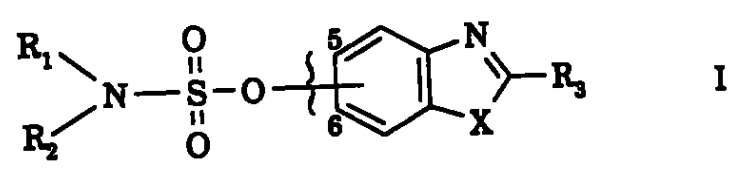
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: Info@slc.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

BENZOXAZOLES Y BENZOTIAZOLES

La invención se refiere a derivados de benzoxa- y benzotiazol. Se refiere a un benzoxa- o benzotiazol sustituido en la posición 2, y que lleva un grupo éster del ácido sulfámico enlazado por medio de oxígeno a la parte de fenilo de la estructura del anillo,

denominado brevemente posteriormente en la presente como "un compuesto de la invención".

De una manera más específica, se refiere a un compuesto de la fórmula I:



15

en donde:

X es O ó S;

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o alquilo, o bien uno es hidrógeno y el otro acilo o alcóxicarbonilo; y

20

R₃ es alquilo; alquénilo; alquinilo; cicloalquilo; cicloalquénilo; arilo; acilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalquénilo, incluyendo cicloalcanilidenalquilo; cicloalquénilalquilo, arilalquilo; arilalquénilo; arilalquinilo; alcóxicarbonilaminoalquilo; hidroxicicloalquilalquilo; cicloalcanilidencicloalquilidenalquilo; heteroarilo; o heter arilalquilo;

25

en forma libre o en forma de sal.

La fracción de sulfamoiloxilo en la fórmula I está en enlazada con el sistema del anillo en la posición 5 ó 6, de preferencia 6.

5 Alquilo como un grupo R_1 ó R_2 , es de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, y especialmente es metilo. Acilo como un grupo R_1 ó R_2 es de preferencia formilo alquilcarbonilo, de totalmente 2 a 5 átomos de carbono, y es especialmente acetilo. Alcoxycarbonilo como un grupo R_1 ó R_2 de preferencia es total-
10 mente de 2 a 5 átomos de carbono, y es especialmente metoxycarbonilo.

En significado, R_3 :

- alquilo como tal, o como parte de un sustituyente, tal como cicloalquilalquilo, incluye alquilo (de 1 a 22 átomos de
15 carbono), por ejemplo alquilo (de 1 a 16 átomos de carbono), y alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

- alqueno como tal, o como parte de un sustituyente, tal como cicloalquilalqueno, incluye alqueno (de 2 a 22 átomos de carbono), por ejemplo alqueno (de 2 a 16 átomos de
20 carbono), y alqueno (de 2 a 4 átomos de carbono); cuando es parte de cicloalcanilidenalquilo, el doble enlace está unido directamente a la fracción de cicloalquilo, y por lo tanto, la parte de alqueno de este grupo cicloalquilalqueno se va a ver como consistente en solamente un átomo de carbono;

25 - alquino como tal, o como parte de un sustituyente,

tal como arilalquinilo, incluye alquinilo (de 2 a 22 átomos de carbono);

- cicloalquilo como tal o como parte de un sustituyente, tal como cicloalquilalquilo o hidroxicicloalquilalquilo, incluye
5 cicloalquilo (de 4 a 12 átomos de carbono), tal como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclododecanilo; puede ser mono- o policíclico, tal como cicloalquilo puenteado, como en adamantilo, hexahidro-2,5-metanopentalenilo; biciclo[3.3.1]nonilo, o puede ser cicloalquilo anexado a un segundo
10 sistema de anillo, por ejemplo un segundo cicloalquilo, tal como decalina (octahidronaftilo), e incluye espirocicloalquilo, como en 1,4-dioxa-espiro[4.5]decilo o 1,5-dioxa-espiro[5.5]undecilo, en donde la fracción de cicloalquilo y el segundo sistema de anillo anexado, están insustituídos o susti-
15 tuidos con, por ejemplo hasta 4, de preferencia con 1 ó 2 fracciones de alquilo o alcoxilo de preferencia de 1 ó 2 átomos de carbono; cuando cicloalquilo es parte de un sustituyente, de preferencia es solamente 1, pero puede haber hasta 2 fracciones de cicloalquilo mono- o policíclicas, como, por ejemplo, en di-
20 ciclohexilmetilo;

- cicloalquenilo como tal o como parte de cicloalqueni-
lalquilo, incluye cicloalquenilo (de 4 a 12 átomos de carbono); tal como ciclohexenilo; puede ser policíclico, como, por ejem-
plo, en decahidrofenantrenilo, y puede estar sustituido, por
25 ejemplo, con 1 a 3 grupos alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

- arilo como tal o como parte de arilalquilo, arilal-
 quenilo, o arilalquinilo, incluye arilo (de 5 a 18 átomos de
 carbono), por ejemplo arilo (de 5 a 12 átomos de carbono), por
 ejemplo fenilo o tetrahidronaftalinilo, y puede estar sustitui-
 5 do, por ejemplo, por alquilo; puede haber hasta tres, de prefe-
 rencia una fracción de arilo, cuando arilo sea parte de un sus-
 tituyente, como en di- o trifenilmetilo;

- acilo incluye el residuo de un ácido carboxílico, en
 particular un ácido carboxílico de alquilo, aralquilo, o arilo,
 10 por ejemplo un ácido carboxílico de alquilo, aralquilo, o ari-
 lo;

- cicloalquilalquenilo incluye, por ejemplo un grupo
 cicloalcanilidenalquilo de la fórmula i:



en donde:

R_4 es hidrógeno o alquilo, por ejemplo alquilo (de 1 a 4
 átomos de carbono), especialmente metilo, y

20 R_5 y R_6 , junto con el átomo de carbono con el que están
 unidos, forman cicloalquilo; y

- cicloalquenilalquilo es, por ejemplo, ciclohexenilme-
 tilo;

- alcoxicarbonilaminoalquilo es, por ejemplo, terbuto-
 25 xicarbonilamino-2,2-dimetilpropilo;

- en hidrocicloalquilalquilo, el grupo hidroxilo de preferencia está enlazado con la parte de cicloalquilo en el mismo átomo de carbono que está enlazado con la parte del alquileo de la fracción de hidroxicicloalquilalquilo;

5 - cicloalcanilidencicloalcanilidenalquilo es, por ejemplo, biciclobutilidenilidenmetilo;

- heteroarilo como tal o como parte de heteroarilalquilo, de preferencia es piridilo o tienilo.

X de preferencia es oxígeno. R₁ y R₂ de preferencia son hidrógeno. R₃ de preferencia es alquilo; cicloalquilalquilo; 10 cicloalquenilalquilo; alcoxicarbonilaminoalquilo; o cicloalquilalquenilo, por ejemplo un grupo de la fórmula i como se definió anteriormente.

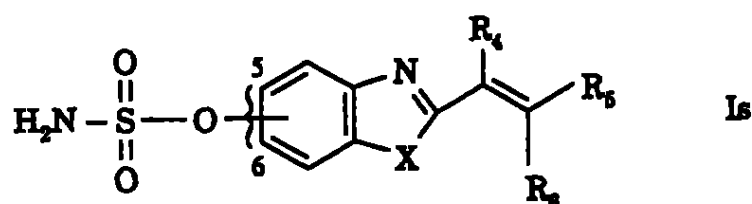
Un subgrupo de compuestos de la invención es el de los 15 compuestos de la fórmula I en donde:

X es como se definió anteriormente;

R₁ y R₂ son hidrógeno; y

R₃ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, en forma libre o en forma de sal.

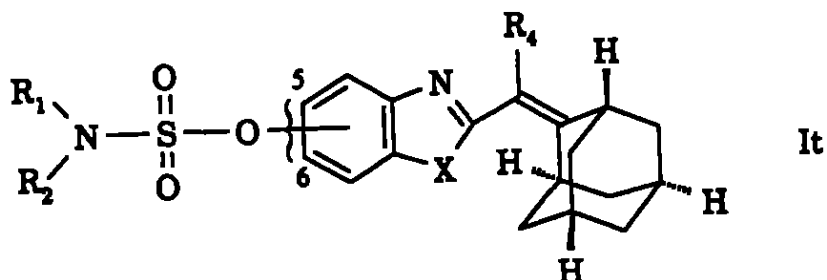
20 Un subgrupo adicional de compuestos de la invención, es el de los compuestos de la fórmula Is:



en donde C, R₄, R₅, y R₆ son como se definieron anteriormente; en forma libre o en forma de sal.

Un subgrupo adicional de compuestos de la invención, es el de los compuestos de la fórmula It:

5

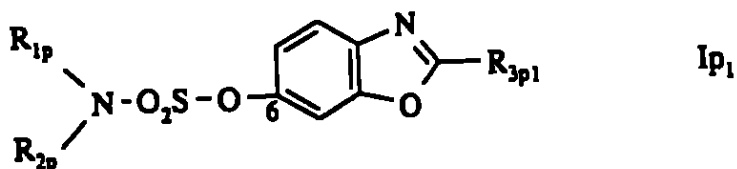


en donde X, R₁, R₂, y R₄ son como se definieron anteriormente; en forma libre o en forma de sal; por ejemplo 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-6-iléster del ácido sulfámico, en forma libre o en forma de sal.

10

Un subgrupo adicional de compuesto de la invención, es el de los compuestos de la fórmula Ip₁:

15



20

en donde:

cualquiera de R_{1p} y R_{2p} tienen los significados indicados anteriormente para R₁ y R₂; y

25

R_{3p1} es alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; acilo; cicloalquilalquilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilo; o heteroarilalquilo;

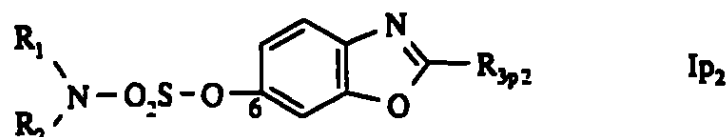
o R_{1p} y R_{2p} son hidrógeno; y

R_{3p1} es adamantan-2-ilidenmetilo;

en forma libre o en forma de sal.

Un subgrupo adicional es el de los compuestos de la fórmula

5 la Ip_2



10

en donde:

R_1 y R_2 son como se definieron anteriormente; y

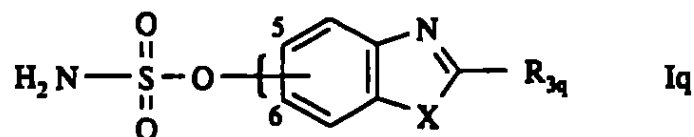
R_{3p2} es alquilo; alquenilo; alquinilo; cicloalquilo; acilo; cicloalquilalquilo; adamantilalquenilo, incluyendo adamantanilidenalquilo; arilalquilo; arilalquenilo; arilalquinilo; heteroarilo; o heteroarilalquilo;

15

en forma libre o en forma de sal.

Un subgrupo adicional es el de los compuestos de la fórmula la Iq :

20



25

en donde X es como se definió anteriormente, y

R_{3q} es:

- alquilo (de 1 a 13 átomos de carbono);
- alquenilo (de 10 a 16 átomos de carbono);
- cicloalquilo seleccionado a partir de adamantilo y hexahí-
5 dro-2,5-metano-pentalenilo;
- la fracción de cicloalquenilo de 7-isopropil-1,4a-
dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantren-1-ilo;
- una fracción de arilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo;
- cicloalquilo seleccionado a partir de adamantilalqui-
10 lo de 1 a 4 átomos de carbono en la parte de alquileo del mis-
mo, y díciclohexilmetilo;
- cicloalquilalquenilo (incluyendo cicloalcanilidenal-
quilo) seleccionado a partir de:
adamantanilidenalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); cicloal-
15 quilideno (de 4 a 12 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos
de carbono); biciclo[3.3.1]nonilidenmetilo; dimetilciclohexili-
denmetilo; alcoxiciclohexilidenmetilo (de 1 a 4 átomos de car-
bono); alquilociclohexilidenmetilo (de 1 a 4 átomos de carbono);
tetra-alquilociclohexilidenmetilo (de 1 a 4 átomos de carbono);
20 1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-ilidenmetilo; 3,3-dimetil-1,5-dioxa-
espiro[5.5]undec-9-ilidenmetilo; y octahidronaftalilidenmetilo;
- ciclohexenilalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);
- arilalquilo seleccionado a partir de di- o trifeni-
lalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);
- 25 - alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-

carbonilaminoalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

- hidroxicicloalquilalquilo seleccionado a partir de:
(2-hidroxiadamant-2-il)-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono);

5 9-hidroxibiciclo[3.3.1]non-9-il-alquilo (de 1 a 4 átomos
de carbono); y

1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilalquilo (de 1 a 4 átomos de
carbono); 6

- una fracción de cicloalcanilidencicloalcanilidenalquilo
de biciclobutilidenilidenmetilo;

10 en forma libre o en forma de sal.

Un compuesto de la invención incluye un compuesto en cual-
quier forma, por ejemplo en forma libre, o en la forma de una
sal, en la forma de un solvato, y en la forma de una sal solva-
tada.

15 Una sal de un compuesto de la invención incluye una sal
farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de adición de
ácido. Un compuesto de la invención en forma libre se puede
convertir a un compuesto correspondiente en la forma de una
sal, y viceversa. Un compuesto de la invención en la forma de
20 un solvato en forma libre o en forma de sal, se puede convertir
en un compuesto correspondiente en forma libre o en forma de
sal, en una forma no solvatada, y viceversa.

Un compuesto de la invención puede existir en la forma de
isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo, un compuesto de
25 la invención puede contener sustituyentes que exhiban isomeris-

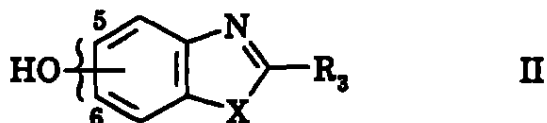
mo geométrico y/o átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y por lo tanto, puede existir en la forma de isómeros y/o diaestereoisómeros, y mezclas de los mismos. Las mezclas isoméricas se pueden separar de una manera convencional, para obtener los isómeros o diaestereoisómeros puros, respectivamente. La invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y/o diaestereoisomérica pura, y en la forma de cualquier mezcla isomérica y/o diaestereoisomérica.

La invención incluye además un proceso para la preparación de un compuesto de la invención como se define anteriormente, el cual comprende sulfamoilar un benzoxa- o benzotiazol correspondiente sustituido en la posición 2, y que lleve un grupo hidroxilo sobre la parte de fenilo de la estructura de anillo.

De una manera más específica, se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente, en forma libre o en forma de sal, el cual comprende:

a) cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno,

sulfamoilar un compuesto de la fórmula II:



en donde X y R_3 son como se definieron anteriormente, o

b) cuando uno o ambos de R_1 y R_2 son diferentes de hidró-

geno,

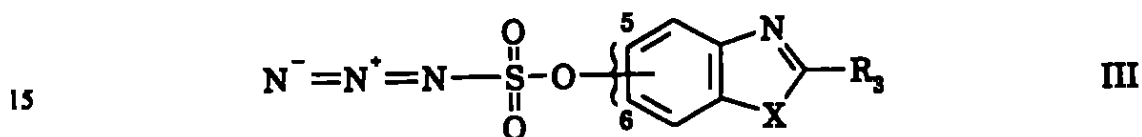
N-sustituir apropiadamente un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno,

y recuperar el compuesto resultante de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal.

El proceso de la invención se puede efectuar de una manera convencional.

La variante del proceso a) se puede realizar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II

10 a1) con cloruro de sulfurilo y azida de sodio o de potasio, y la reducción del grupo azida a un grupo amino $-NH_2$ en un compuesto resultante de la fórmula III:



en donde X y R_3 son como se definieron anteriormente; o

20 a2) con $Cl-SO_2-NCO$, y el sometimiento del producto obtenido a hidrólisis acuosa; o

a3) con un compuesto de la fórmula IV:



25 en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, y L es un grupo sa-

liente, por ejemplo halógeno, de preferencia cloro; tal como $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{Cl}$;

por ejemplo en un solvente inerte, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, con o sin la adición de una base orgánica, tal como una amina terciaria orgánica, o un base inorgánica, por ejemplo un carbonato alcalino (de hidrógeno) o un hidruro alcalino, de preferencia hidruro de sodio.

La variante del proceso b) se puede efectuar mediante N-alquilación, N-acilación, o N-alcoxycarbonilación, utilizando, por ejemplo, para la N-alquilación, alquilo activado, por ejemplo haluros de alquilo, tales como yoduros de alquilo, sulfatos de alquilo, o mesi(tosi)latos de alquilo; para la N-acilación, haluros de acilo; y para la N-alcoxycarbonilación, haluros de alcoxycarbonilo, de preferencia cloruros. La reacción se efectúa convenientemente en la presencia de una base adecuada, de preferencia un carbonato de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, de preferencia en un solvente inerte, de preferencia polar, tal como acetona o dimetilformamida, a temperaturas entre aproximadamente -20°C y aproximadamente $+120^\circ\text{C}$, de preferencia entre la temperatura ambiente y aproximadamente 60°C .

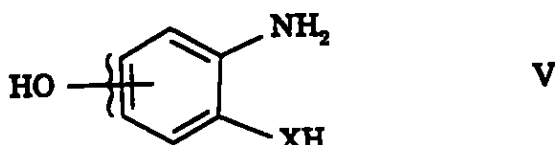
Un compuesto resultante de la invención se puede recuperar a partir de la mezcla de reacción, y se puede aislar y purificar de una manera convencional. Se puede obtener isómeros, tales como isómeros geométricos o enantiómeros o diaestereoisó-

meros, de una manera convencional, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida asimétricamente sustituidos correspondientes, por ejemplo ópticamente activos.

5 Los materiales de partida también se pueden preparar de una manera convencional. Un compuesto de la fórmula II se puede obtener, por ejemplo, mediante:

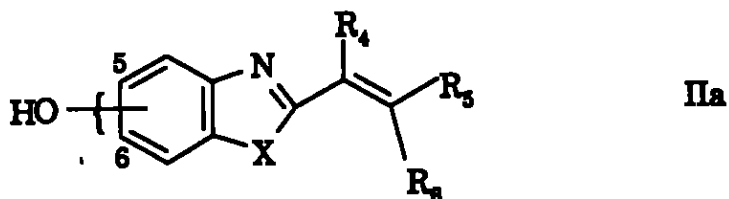
α) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V:

10



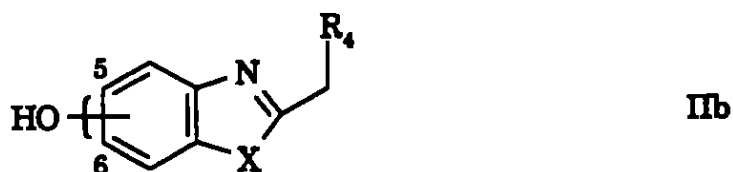
en donde X es como se definió anteriormente, con un compuesto de la fórmula $R_3\text{-COHal}$, en donde Hal es halógeno, por ejemplo cloro, y R_3 es como se definió anteriormente, y si se desea, hacer reaccionar adicionalmente un compuesto resultante de la fórmula II con cloruro de sulfurilo y azida de sodio o de potasio, para obtener un compuesto de la fórmula III; o

20 β) para la producción de un compuesto de la fórmula IIa:



25 en donde X, R_4 , R_5 , y R_6 , son como se definieron anterior-

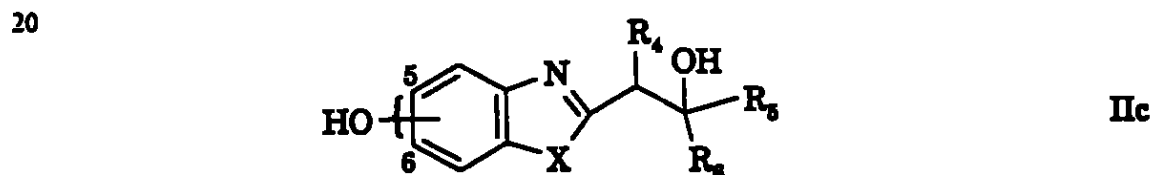
mente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IIb:



en donde R_4 y X son como se definieron anteriormente, con un compuesto de la fórmula VI:



15 en donde R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente, por ejemplo en la presencia de cloruro de trimetilsililo (TMSCl), N-etildi-isopropilamina, y bis(trimetilsilil)amida de sodio en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a bajas temperaturas, por ejemplo alrededor de -70°C , y deshidratar un compuesto resultante de la fórmula IIc:

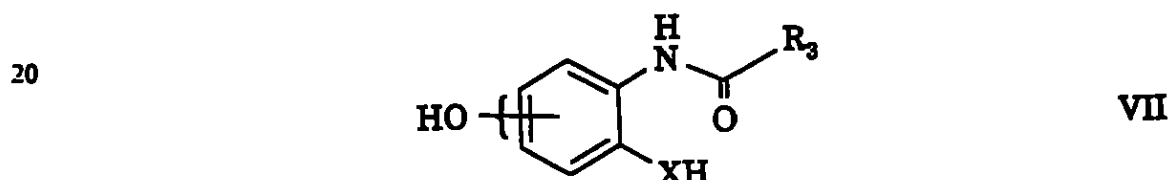


25 en donde X, R_4 , R_5 , y R_6 son como se definieron anteriormente,

por ejemplo mediante su tratamiento con ácido trifluoroacético en un solvente inerte, tal como tolueno.

La variante del proceso a3) anterior, también se indica para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde
 5 R_1 y R_2 son hidrógeno, X es como se definió anteriormente, y R_3 es un grupo de la fórmula i como se definió anteriormente, empezando a partir de un compuesto correspondiente de la fórmula IIc, y deshidratar un compuesto resultante de la fórmula I, en donde R_3 es hidroxicicloalquilalquilo como se describe en β)
 10 anterior.

De una manera alternativa, se puede obtener un compuesto de la fórmula II, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V con un compuesto de la fórmula $R_3\text{COOH}$, convenientemente en la presencia de anhídrido del ácido propilfosfónico y
 15 N-etil-di-isopropilamina; ó 2,2'-ditiopiridina y trifenilfosfano; de preferencia en un solvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno, y ciclar un compuesto resultante de la fórmula VII:

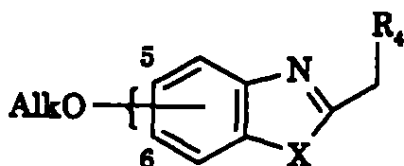


en donde X y R_3 son como se definieron anteriormente, por ejemplo en la presencia de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano,
 25

por ejemplo, a temperatura ambiente.

De una manera alternativa, se puede obtener un compuesto de la fórmula IIa mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VIII:

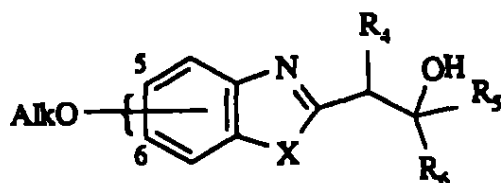
5



VIII

10 en donde X y R₄ son como se definieron anteriormente, y Alk es alquilo, de preferencia metilo, con un compuesto de la fórmula VI, por ejemplo en la presencia de butil-litio en un solvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, convenientemente a bajas temperaturas, tales como alrededor de -70°C,

15 para obtener un compuesto de la fórmula IX:



IX

20

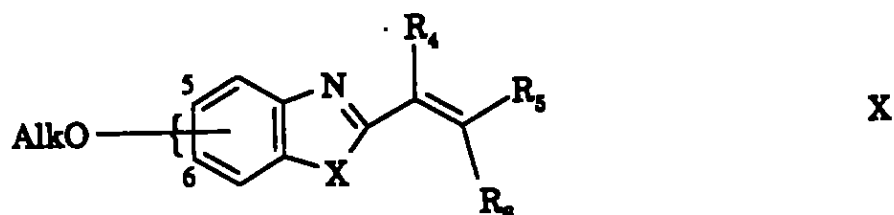
en donde Alk, X, R₄, R₅, y R₆ son como se definieron anteriormente; y cualquiera de:

- desalquilar para obtener un compuesto de la fórmula IIc, y luego deshidratar, por ejemplo, como se describe en β) anterior, para obtener un compuesto correspondiente de la fór-

25

mula IIa; o

- deshidratar primero, por ejemplo, como se describe en β) anterior, para obtener un compuesto de la fórmula X:



10 en donde Alk, X, R₄, R₅, y R₆ son como se definieron anteriormente; y luego desalquilar para obtener un compuesto correspondiente de la fórmula IIa, por ejemplo, en la presencia de piridina y HCl, convenientemente a altas temperaturas, tales como mayores de aproximadamente 100°C, por ejemplo de alrededor de 200°C.

15 Muchos materiales de partida e intermediarios son conocidos o se puede preparar de acuerdo con los métodos conocidos, o de una manera análoga a la descrita en los Ejemplos.

20 Los compuestos de las fórmulas IIa, IIc, IX, y X, en forma libre o en forma de sal, son novedosos, y también forman parte de la invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Las temperaturas están en grados Celsius. Los valores de RMN son para los espectros de ¹³C-RMN a 62.0 MHz en CDCl₃, a menos que se indique de otra manera. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

25 DMA = dimetilamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

Ej. = Ejemplo

p.f. = punto de fusión

5 Ejemplo 1: 2-(adamantan-1-ilmetil)benzoxazol-6-iléster del ácido sulfámico

[X = O; R₁ = R₂ = H; R₃ = adamantan-1-ilmetilo;

fracción de sulfamoiloxilo en la posición 6] [variante del proceso a)]

10 Se agregan 74 miligramos de 2,6-diterbutil-4-metilpiridina y 83 miligramos de cloruro de amidosulfonilo a una solución de 50 miligramos de 2-(adamantan-1-ilmetil)benzoxazol-6-ol (fórmula II) en 5 mililitros de una mezcla de diclorometano y dimetilformamida, y la mezcla obtenida se agita temperatura ambiente
15 te durante aproximadamente 2 horas. El solvente se evapora, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1). Se obtiene el compuesto del título (cristales; p.f. 147-150°C); ¹³C-RMN: 166.556, 150.344, 147.020, 139.886, 119.423, 118.873, 105.526,
20 42.977, 42.300, 36.477, 33.977, 28441.

Ejemplos 1a y 1b: 2-[1-(2-hidroxiadamantan-2-il)pentil]-benzoxazol-6-iléster del ácido sulfámico y, respectivamente, 2-[1-(adamantan-2-iliden)-pentil]-benzoxazol-6-iléster de ácido sulfámico.
25

[X = O; R₁ = R₂ = H; R₃ = 1-(2-hidroxiadamantan-2-il)-
pentilo y, respectivamente, 1-(adamantan-2-iliden)pentilo;

fracción de sulfamoiloxilo en la posición 6] [variante del
proceso a)].

5 A una solución de 100 miligramos de 2-[1-(2-hidroxiadamantan-2-
il)pentil]benzoxazol-6-ol (fórmula II) en 2 mililitros de DMA
seca, se le agregan 100 miligramos de cloruro de sulfamofilo, y
la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 60°C durante
aproximadamente 30 minutos. A la mezcla resultante se le agre-
10 gan 6 mililitros de una solución acuosa de acetato de sodio
(13.1 gramos en 60 mililitros), y 10 mililitros de acetato de
etilo, a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante
unos cuantos minutos. Las dos fases formadas se separan, la
fase orgánica se lava con una solución de acetato de sodio y
15 salmuera, y se seca. A partir de la solución seca, se evapora
el solvente, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía
(gel de sílice; acetato de etilo/ciclohexano, 1/2).
Se obtienen el compuesto del título del Ejemplo 1a, y el com-
puesto del título del Ejemplo 1b, como un aceite; ¹³C-RMN:

20

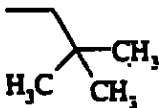
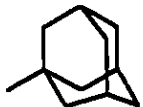
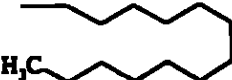
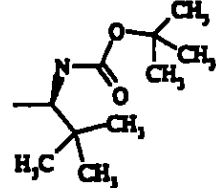
- Ejemplo 1a: 170.909, 149.692, 146.899, 139.651,
119.899, 118.934, 105.730, 76.199, 44.068, 38.109, 37.509,
34.199, 33.774, 33.588, 32.876, 27.069, 26.965, 22.584, 13.848;

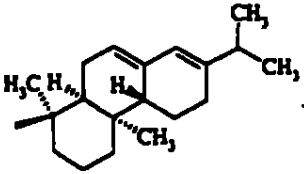
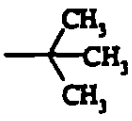
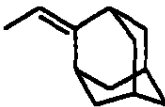
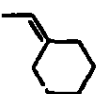
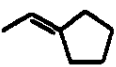
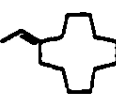
25

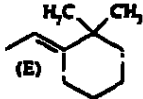
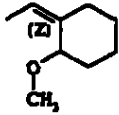
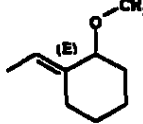
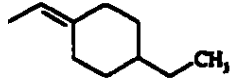
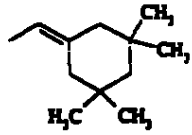
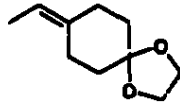
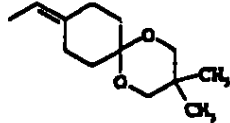
- Ejemplo 1b: (125.8 MHz, d₆-DMSO) 166.091, 158.038,

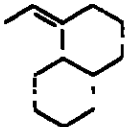
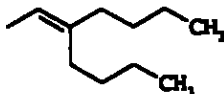
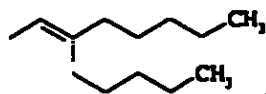
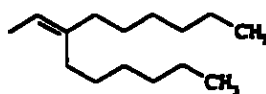
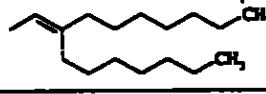
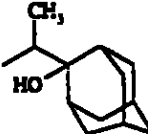
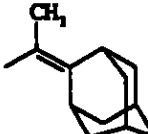
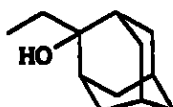
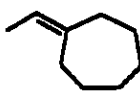
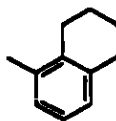
149.590, 147.630, 119.957, 119.610, 116.214, 105,746, 39.393,
36.636, 35.022, 34.091, 31.971, 29.783, 27.643, 26.799, 22.203.

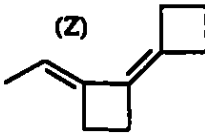
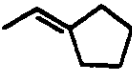
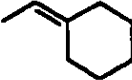
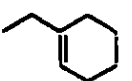
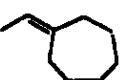
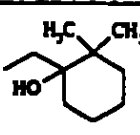
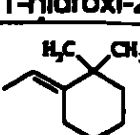
Los siguientes compuesto de la fórmula I se obtienen de
5 una manera análoga, utilizando los materiales de partida apro-
piados de la fórmula II:

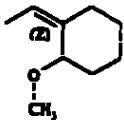
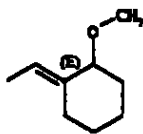
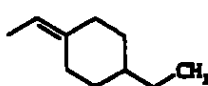
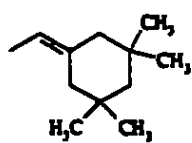
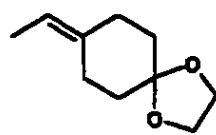
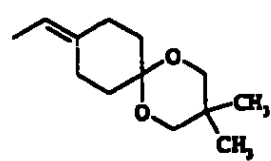
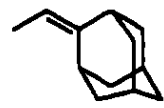
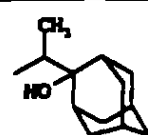
Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfa- moioxilo en la posi- ción	p.f.
2	O	H	H	 2,2-dimetilpropilo	6	140-143°
3	O	H	H	 adamantan-1-ilo	6	97-100°
4	O	H	H	 tridecilo	6	99-101°
5	O	H	H	-CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂ 2,2-difeniletilo	6	145-148°
6	O	H	H	-CH ₂ C(C ₆ H ₅) ₃ 2,2,2-trifeniletilo	6	160-180°
7	O	H	H	-CH(C ₆ H ₁₁) ₂ díciclohexilmetilo	6	66-72°
8	O	H	H	 1-terbutoxicarbonilamino-2,2- dimetilpropilo	6	aceite; RMN ⁺

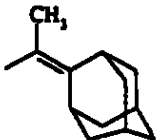
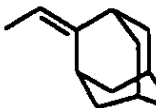
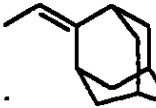
Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfamoxilo en la posición	p.f.
9	O	H	H	 hexahidro-2,5-metanopentalen-3a-ilo	6	164-166°
10	O	H	H	 7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantren-1-ilo	6	92-99°
11	O	H	H	 terbutilo	6	172-174°
12	O	H	H	 adamantan-2-ilidenmetilo	6	170-172°; RMN*
13	O	H	H	 ciclohexilidenmetilo	6	149-152°
14	O	H	H	 ciclobutilidenmetilo	6	129-131°
15	O	H	H	 ciclopentilidenmetilo	6	110-117°
16	O	H	H	 cicloheptilidenmetilo	6	159-161°
17	O	H	H	 ciclododecanilidenmetilo	6	161-174°
18	O	H	H	 biciclo[3.3.1]non-9-ilidenmetilo	6	161-163°

Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfamoloxilo en la posición	p.f.
19	O	H	H	 9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetilo.	6	aceite
20	O	H	H	 2,2-dimetilciclohex-(E)-ilidenmetilo	6	aceite
21	O	H	H	 2-metoxiciclohex-(Z)-ilidenmetilo	6	115-117°
22	O	H	H	 2-metoxi-ciclohex-(E)-ilidenmetilo	6	156-159°
23	O	H	H	 4-etil-ciclohexilidenmetilo	6	151-153°
24	O	H	H	 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilidenmetilo	6	130-135°
25	O	H	H	 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilidenmetilo	6	195-199°
26	O	H	H	 3,3-diemtil- 1,5-dioxa-espiro[5.5]undec-9-ilidenmetilo	6	169-172°

Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfamoxilo en la posición	p.f.
27	O	H	H	 octahidro-naftal-1-ilidenmetilo	6	194-195°
28	O	H	H	 2-butilhex-1-ilideno	6	aceite; RMN*
29	O	H	H	 2-pentilhept-1-ilideno	6	aceite RMN*
30	O	H	H	 2-hexiloct-1-ilideno	6	aceite; RMN*
31	O	H	H	 2-heptilnon-1-ilideno	6	aceite; RMN*
32	O	H	H	 1-(2-hidroxi-adamantan-2-il)etilo	6	aceite
33	O	H	H	 1-(adamantan-2-iliden)etilo	6	178-180°
34	O	H	H	 2-hidroxiadamantan-2-ilmetilo	6	aceite
35	S	H	H	 cicloheptilidenmetilo	5	aceite RMN*
36	O	H	H	 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo	6	161-163°

Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfamoxil en la posición	p.f.
37	O	H	H	 ciclobutilidenmetilo	5	180-185°
38	O	H	H	 biciclobutiliden-(2Z)-ilidenmetilo	5	200°
39	O	H	H	 ciclopentilidenmetilo	5	166-169°
40	O	H	H	 ciclohexilidenmetilo	5	173-176°
41	O	H	H	 ciclohex-1-enilmetilo	5	174-176°
42	O	H	H	 cicloheptilidenmetilo	5	156-159°
43	O	H	H	 ciclododecanilidenmetilo	5	148-152°
44	O	H	H	 biciclo[3.3.1]non-9-ilidenmetilo	5	175-178°
45	O	H	H	 9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetilo	5	aceite
46	O	H	H	 1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilmetilo	5	aceite
47	O	H	H	 2,2-dimetilciclohexilidenmetilo	5	163-166°

Ej. No.	X	R ₁	R ₂	R ₃	Fracción de sulfamoxilo en la posición	p.f.
48	O	H	H	 2-metoxiciclohex-(Z)-ilidenmetilo	5	147-150°
49	O	H	H	 2-metoxiciclohex-(E)-ilidenmetilo	5	146-148°
50	O	H	H	 4-etilciclohexilidenmetilo	5	161-164°
51	O	H	H	 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilidenmetilo	5	178-181°
52	O	H	H	 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilidenmetilo	5	168-170°
53	O	H	H	 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undec-9-ilidenmetilo	5	145-150°
54	O	H	H	 adamantan-2-ilidenmetilo	5	138-139°
55	O	H	H	 1-(2-hidroxiadamantan-2-il)etilo	5	aceite

	Ej. No.	X	R₁	R₂	R₃	Fracción de sulfamoxilo en la posición	p.f.
5	56	O	H	H	 1-(adamantan-2-iliden)etilo	5	188-190°
	57	S	H	H	 adamantan-2-ilidenmetilo	6	aceite; RMN*
10	58	S	H	H	 adamantan-2-ilidenmetilo	5	200-205°

15 ¹³C-RMN:

Ejemplo 8: 166.745, 155.558, 150.600, 149.648, 147.269, 120.358, 119.394, 105.693, 64.292, 57.866, 35.634, 28.333, 26.318, 14.102.

20 **Ejemplo 12:** 168.446, 146.658, 140.656, 119.420, 118.622, 105.099, 103.659, 41.770, 40.197, 39.233, 36.789, 33.951, 27.851.

Ejemplo 28: (125.8 MHz) 164.389, 160.842, 149.534, 146.796, 25 140.860, 119.638, 118.531, 110.406, 105.023, 38.294, 32.437,

30.581, 30.030, 22.869, 22.406, 13.866, 13.835.

Ejemplo 29: (125.8 MHz) 160.874, 146.784, 140.909, 119.643,
118.522, 110.396, 105.037 38.574, 32.674, 31.955, 31.506,
5 28.017, 27.538, 22.460, 22.277, 13.919.

Ejemplo 30: (125.8 MHz) 160.924, 146.798, 140.770, 119.592,
118.590, 110.348, 105.036, 38.639, 32.736, 31.575, 29.427,
29.003, 28.333, 27.849, 22.529, 22.496, 14.006, 13.976.

10

Ejemplo 31: (125.8 MHz) 160.870, 146.764, 140.969, 119.653,
118.499, 110.392, 105.021, 38.609, 32.702, 31.736, 29.733,
29.298, 29.050, 28.378, 27.886, 22.614, 14.008.

15 **Ejemplo 35:** (125.8 MHz, d₆ DMSO) 167.336, 157.635, 154.176,
149.395, 132.640, 130.962, 123.041, 120.036, 118.927, 115.893.

Ejemplo 57: (d₆-DMSO) 165.887, 162.639, 151.553, 147.166,
134.719, 122.842, 121.308, 115.533, 110.953, 40.749, 38.615,
20 36.358, 33.594, 27.502.

Los materiales de partida y los intermediarios se pueden
obtener como sigue:

A) 2-(adamantan-1-ilmetil)benzoxazol-6-ol (fórmula II)

25 A una mezcla de 424 miligramos de 2-(adamantan-1-il)-N-

(2,4-dihidroxi-fenil)acetamida (fórmula VII), y 1.18 gramos de trifenilfosfano en 15 mililitros de tetrahidrofurano seco, se agregan por goteo 0.7 mililitros de azodicarboxilato de dietilo (DEAD). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía. Se obtiene el compuesto del título (p.f. 247-251°C).

B) 2-terbutilbenzoxazol-6-ol (fórmula II)

Una mezcla de 1.01 mililitros de cloruro de pivaloilo, 808 miligramos de clorhidrato de 2,4-dihidroxianilina (fórmula V), y 0.4 mililitros de piridina, se calienta a aproximadamente 210°C durante aproximadamente 18 horas. La mezcla obtenida se dispersa en una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo, y se purifica mediante cromatografía. Se obtiene el compuesto del título (p.f. 204-210°C).

C) 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol (fórmula IIa)
y 2-(2-hidroxiadamantan-2-ilmetil)benzoxazol-6-ol (fórmula IIc)

A una solución de 6.6 gramos de 2-metil-benzoxazol-6-ol (fórmula IIb) en 100 mililitros de tetrahidrofurano seco, enfriada a 0°C, se le agregan N-etildi-isopropilamina y cloruro de trimetilsililo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, se enfría a -78°C, y se agrega en porciones una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio.

A la mezcla obtenida se le agrega 2-adamantanona sólida (fórmula VI), y la mezcla se mantiene a -78°C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se vierte en 300 mililitros de una solución de NaHSO_4 1M. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio. El solvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía. Se obtienen los compuestos del título anterior (p.f. respectivamente, $248-253^{\circ}\text{C}$ y $238-240^{\circ}\text{C}$).

10 De una manera alternativa, con el objeto de maximizar el rendimiento del primer compuesto del título anterior, el residuo de la evaporación obtenido se trata con 240 mililitros de tolueno, se agregan 3.1 mililitros del ácido trifluoroacético, y la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 115°C durante aproximadamente 7 horas, y se enfría.

Se presenta cristalización. El primer compuesto del título anterior se obtiene en la forma de una sal cristalina con ácido trifluoroacético. Esta se recrystaliza en etanol. Se obtiene el compuesto en forma libre (p.f. $248-253^{\circ}\text{C}$).

20

D) 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzotiazol-5-ol (fórmula IIa)

300 miligramos de 2-(5-metoxi-benzotiazol-2-ilmetil)adamantan-2-ol (fórmula IX), y 527 miligramos de clorhidrato de piridina, se calientan a aproximadamente 200°C durante aproximadamente 30 minutos. La fusión obtenida se di-

25

suelve en 100 mililitros de acetato de etilo, la mezcla se extrae con agua, una solución de acetato de sodio 2.5 M, y se salmuera, la fase orgánica se seca, y se evapora el solvente. El residuo de la evaporación obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene el compuesto del título (p.f. 156-158°C)

E) 2-(cicloheptilidenmetil)benzotiazol-5-ol (fórmula IIa)

Mediante la reacción de 120 miligramos de 2-(cicloheptilidenmetil)-5-metoxibenzotiazol (fórmula X), como se describió en D) anterior, se obtiene el compuesto del título (p.f. 105-120°C).

De una manera análoga a la descrita en A) a E) anteriores, y utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la fórmula II:

- 2-(2,2-dimetilpropil)benzoxazol-6-ol (p.f. 176-184°C);
- 2-(adamantan-1-il)benzoxazol-6-ol (p.f. 260-265°C);
- 2-tridecil-benzoxazol-6-ol (p.f. 72-73°C);
- 20 - 2-(2,2-difeniletil)benzoxazol-6-ol (p.f. 182-206°C);
- 2-(2,2,2-trifeniletil)benzoxazol-6-ol (p.f. 150-155°C);
- 2-diciclohexilmetil-benzoxazol-6-ol (p.f. 196-204°C);
- terbutiléter del ácido [1-(6-hidroxi-benzoxazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]carbámico (p.f. 131-160°C);
- 25 - 2-(hexahidro-2,5-metano-pentalen-3a-il)benzoxazol-6-ol

- (p.f. 241-243°C);
- 2-(7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-decahidrofenantren-1-il)-benzoxazol-6-ol (p.f. 90-95°C);
 - 2-(ciclohexilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 158-162°C);
 - 5 - 2-(ciclobutilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 200-203°);
 - 2-(ciclopentilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 168-172°C);
 - 2-(cicloheptilidenmetil)benzoxazol-6-ol (m.f. 141-142°C);
 - 2-(ciclododecanilidenmetil)benzoxazol-6-ol (m.f. 155-157°C);
 - 10 - 2-(biciclo[3.3.1]non-9-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 221-223°C);
 - 2-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 221-223°C);
 - 2-(2,2-dimetil-ciclohexilidenmetil)benzoxazol-6-ol (¹³C13-
 - 15 RMN [CDCl₃/CD₃OD]: 163.552, 162.497, 154.865, 150.599, 134.691, 119.197, 112.951, 106.621, 97.295, 41.928, 38.100, 27.979, 27.915, 26.931, 22.141);
 - 2-(2-metoxi-ciclohex-(Z)-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 157-160°C);
 - 20 - 2-(2-metoxi-ciclohex-(E)-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 148-150°C);
 - 2-(4-etiliciclohexilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f. 137-139°C);
 - 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilidenmetil)benzoxazol-6-ol
 - 25 (p.f. 161-163°C)

- 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec.8-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol
(p.f. 154-156°C);
- 2-(3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5,5]undec-9-ilidenmetil)-
benzoxazol-6-ol (p.f. 194-196°C);
- 5 - 2-[octahidronaftal-1-ilidenmetil)benzoxazol-6-ol (p.f.
160-162°C);
- 2-(2-butilhex-1-iliden)benzoxazol-6-ol (p.f. 76-80°C);
- 2-(2-pentilhept-1-iliden)benzoxazol-6-ol: (¹³C-RMN [CDCl₃/-
CD₃OD]: 162.626, 158.774, 156.116, 151.451, 134.282, 119.369,
10 113.678, 111.164, 97.619, 39.046, 32.974, 32.458, 32.018,
28.723, 28.150, 22.974, 22.857, 14.188);
- 2-(2-hexiloct-1-iliden)benzoxazol-6-ol (¹³C-RMN [CDCl₃/-
CD₃OD; 125.8 MHz]: 162.307, 158.269, 154.347, 150.785, 135.067,
119.352, 113.021, 110.771, 97.518, 38.504, 32.597, 31.645,
15 31.576, 29.409, 28.981, 28.410, 27.883, 22.511, 13.979);
- 2-(2-heptilnon-1,2-iliden)benzoxazol-6-ol (¹³C-RMN [CDCl₃/-
CD₃OD]: 162.640, 158.877, 156.143, 151.466, 134.266, 119.355,
113.694, 111.165, 97.638, 39.091, 33.033, 32.283, 30.194,
29,800, 29.643, 29.563, 29.075, 28,495, 23.106, 14.256);
- 20 - 2-[1-(2-hidroxiadamantan-2-il)etil]benzoxazol-6-ol: (¹³C-RMN
[CDCl₃/CD₃OD]: 119.169, 112.873, 97.4021, 38.110, 37.333,
36.660, 34.264, 33.568, 33.126, 32.878, 32.681, 26.978,
12.195);
- 2-(1-adamantan-2-iliden-etil)benzoxazol-6-ol (aceite);
- 25 - 2-[1-(2-hidroxiadamantan-2-il)pentil]benzoxazol-6-ol (¹³C-

- RMN: 119.037, 113.029, 97.790, 31.204, 28.435, 26.423, 22.184, 13.797);
- 2-(1-adamantan-2-iliden-pentil)benzoxazol-6-ol (aceite);
 - 2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalin-1-il)benzoxazol-6-il (p.f. 120-122°C);
 - 2-(ciclobutilidenmetil)benzoxazol-5-il (p.f. 169-170°C);
 - 2-(biciclobutiliden-(2E)-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (aceite);
 - 2-(ciclopentilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 174-175°C);
 - 2-(ciclohexilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 144-145°C);
 - 2-(ciclohex-1-enilmetil)benzoxazol-5-ol (aceite);
 - 2-(cicloheptilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 93-95°C);
 - 2-(ciclododecanilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 170-172°C);
 - 2-(biciclo[3.3.1]non-9-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 177-178°C);
 - 2-(9-hidroxi-biciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 218-218°C);
 - 2-(1-hidroxi-2,2-dimetilciclohexilmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 166-168°C);
 - 2-(2,2-dimetilciclohexilidenmetil)benzoxazol-5-ol (aceite);
 - 2-(2-metoxiciclohex-(Z)-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (¹³C-RMN; 125.8 MHz: 162.709, 155.743, 153.888, 144.335, 142.170, 113.849, 112.059, 110.422, 105.244, 73.709, 55.602, 33.297,

32.882, 28.577, 20.122);

- (2-(2-metoxiciclohex-(E)-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 141-144°C);

- 2-(4-etilciclohexilidenmetil)benzoxazol-5-ol (¹³C-RMN
5 [CDCl₃/CD₃OD]; 165.203, 160.259, 155.998, 145.294, 142.867,
114.835, 111.739, 109.631, 105.497, 40.269, 38.948, 35.672,
34.921, 31.423, 30.305, 12.672);

- 2-(3,3,5,5-tetrametilciclohexilidenmetil)benzoxazol-5-ol
(p.f. 138-139°C);

10 - 2-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol
(p.f. 160-162°C);

- 2-(3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undec-9-ilidenmetil)-
benzoxazol-5-ol: (p.f. 137-140°C);

- 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (p.f. 160-
15 162°C);

- 2-[1-(2-hidroxiadamantan-2-il)etil]benzoxazol-5-ol (p.f.
125-130°C);

- 2-(1-adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-5-ol (aceite); y

- 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzotiazol-6-ol (p.f. 289-
20 293°C).

F) 2(adamantan-1-il)-N-(2,4-dihidroxi-fenil)acetamida (fórmula VII)

Se agrega 1.05 mililitros de N-etil-di-isopropilamina a
25 una solución de 323 miligramos de clorhidrato de 2,4-

dihidroxianilina (fórmula V), 388 miligramos del ácido (adamantan-1-il)acético (fórmula R_3COOH), y 1.2 mililitros de anhídrido propilfosfónico (al 50 por ciento en acetato de etilo) en 20 mililitros de diclorometano seco a 0°C. La mezcla obtenida se
5 agita durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente, y se evapora el solvente. El residuo se disuelve en 50 mililitros de acetato de etilo, y se extrae con ácido clorhídrico acuoso 1M, una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. La capa orgánica se seca, y el solvente se evapora. Se obtiene
10 el compuesto del título (p.f. 195-197°C).

G) 2-(adamantan-2-iliden)-N-(2,4-dihidroxifenil)acetamida
(fórmula VII)

3.0 gramos del ácido (adamantan-2-iliden)acético (fórmula
15 R_3COOH), 5.91 gramos de trifenilfosfano, y 4.95 gramos de disulfuro de dipiridilo, disueltos en 100 mililitros de diclorometano, se agitan a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla obtenida, se le agrega 5.13 mililitros de N-etil-diisopropilamina, y 4.83 gramos de clorhidrato de 2,4-
20 dihidroxianilina (fórmula V), y la mezcla se agita durante aproximadamente 24 horas, se evapora el solvente, se disuelve el residuo de la evaporación en acetato de etilo, y se extrae con una solución acuosa saturada de NaH_2PO_4 , y se salmuera. La
25 capa orgánica se seca, se evapora el solvente, y el residuo se purifica mediante cromatografía. Se obtiene el compuesto del

título (p.f. 166-169°C).

Los siguientes compuestos de la fórmula VII se obtienen de una manera análoga a la descrita en F) y G) anteriores:

- 5 - N-(2,4-dihidroxifenil)-3,3-dimetil-butiramida: [¹H-RMN (CDCl₃): 7.41 (s, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 27 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 2.7 + 8.5 Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 1.10 (s, 9H)];
- (2,4-dihidroxifenil)amida del ácido adamantan-1-carboxílico (p.f. 108-110°C);
- 10 - (2,4-dihidroxifenil)amida del ácido tetradecanoico (p.f. 110-112°C);
- N-(2,4-dihidroxifenil)-3,3-difenil-propionamida (p.f. 206-208°C);
- 15 - N-(2,4-dihidroxifenil)-3,3,3-tifenil-propionamida (p.f. 234-235°C);
- 2,2-diciclohexil-N-(2,4-dihidroxifenil)acetamida (p.f. 170-181°C);
- terbutiléster del ácido [1-(2,4-dihidroxi-fenilcarbamoil)-2,2-dimetilpropil]carbámico (p.f. 88-91°C);
- 20 - (2,4-dihidroxifenil)amida del ácido hexahidro-2,5-metanopentalen-3a-carboxílico (p.f. 204-206°C);
- (2,4-dihidroxifenil)amida del ácido 7-isopropil-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,5,6,10,10a-decahidrofenantren-1-carboxílico
- 25 (p.f. 200-207°C);

- 2-ciclohexiliden-N-(2,4-dihidroxifenil)acetamida [^1H -RMN (CDCl_3): 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 2.7 + 8.6$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.82 (bm, 2H), 2.16 (bm, 2H), 1.60 (s, 6H)]; y
- 5 - (2,4-dihidroxifenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico (p.f. 168-174°C).

H) 2-(cicloheptan-2-ilidenmetil)-5-metoxi-benzotiazol (fórmula X)

- 10 Se agregan 187 microlitros de cloruro de metansulfonilo a una mezcla de 350 miligramos de 2-(5-metoxibenzotiazol-2-ilmetil)cicloheptan-2-ol (fórmula IX), 665 microlitros de trietilamina, y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina en 12 mililitros de diclorometano seco a
- 15 aproximadamente 0°C. La mezcla se agita durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente, se agregan 187 microlitros de cloruro de metansulfonilo y 665 microlitros de trietilamina, y la mezcla de reacción resultante se agita a aproximadamente 40°C durante aproximadamente 48 horas. La mezcla se diluye con
- 20 100 mililitros de acetato de etilo, y luego se extrae con ácido clorhídrico acuoso 1M, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La fase orgánica se seca, y se evapora el solvente. El residuo se somete a cromatografía. Se obtiene el compuesto del título [^{13}C -RMN (125.8 MHz): 166.528,
- 25 158.978, 155.645, 154.597, 126.878, 121.337, 119.750, 114.743,

105.127, 55.561, 39.394, 33.143, 29.921, 29.344, 28.775, 26.435].

I) 2-(5-metoxibenzotiazol-2-ilmetil)adamantan-2-ol (fórmula IX)

Se agregan por goteo 2.5 mililitros de una solución de n-butil-litio 1.6 M en hexano, a una solución de 358 miligramos de 5-metoxi-2-metilbenzotiazol (fórmula VIII) en 5 mililitros de tetrahidrofurano seco, se enfría a aproximadamente -78°C, y la mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 1 hora. Se agrega 2-adamantanona sólida (fórmula VI), y la mezcla se mantiene a -78°C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agrega 400 microlitros de ácido acético. La mezcla resultante se diluye con 60 mililitros de acetato de etilo, y se extrae con una solución saturada de NaH₂PO₄. El solvente de la fase orgánica se evapora, y el residuo obtenido se somete a cromatografía. Se obtiene el compuesto del título (p.f. 140-142°C).

Los siguientes compuestos de la fórmula IX se obtienen de una manera análoga a la descrita en I) anterior:

- 2-(5-metoxi-benzotiazol-2-ilmetil)cicloheptan-2-ol [¹³C-RMN (125.8 MHz): 169.841, 159.007, 154.324, 121.540, 115.095, 105.275, 75.529, 55.605, 46.163, 41.063, 29.655, 22.300]; y

- 2-(6-metoxi-benzotiazol-2-ilmetil)adamantan-2-ol (p.f.

161-163°C).

Los compuestos de la invención, en particular los compuestos de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, incluyendo como solvatos, denominados en
5 breve posteriormente en la presente como "los agentes de la invención", poseen actividad farmacológica. Se indican para utilizarse como productos farmacéuticos. En particular, inhiben la actividad de sulfatasa de esteroide.

10 Las hormonas esteroidales, en particular los tejidos, están asociadas con varias enfermedades, tales como tumores del pecho, del endometrio, y de la próstata. Los precursores importantes para la producción local de estas hormonas de esteroides, son los 3-O-sulfatos de esteroides, que se desulfatan
15 mediante la enzima sulfatasa de esteroide en los tejidos blanco. La inhibición de esta enzima da como resultado niveles locales reducidos terapéuticamente relevantes de las hormonas esteroidales activas correspondientes. Además, los inhibidores de sulfatasa de esteroide también pueden ser inmunosupresores,
20 y pueden mejorar la memoria cuando se suministran al cerebro.

Los agentes de la invención reducen los niveles endógenos de andrógenos y/o estrógenos en la piel, y por lo tanto, se indican particularmente para utilizarse en la prevención o el
tratamiento de desórdenes dependientes de andrógenos de la unidad pilosebácea, tales como acné, seborrea, alopecia androgénica
25

ca, e hirsutismo, y en el tratamiento tópico de carcinoma de células escamosas.

Por consiguiente, los agentes de la invención se indican para utilizarse como inhibidores de sulfatasa de esteroide, particularmente en la prevención y el tratamiento de enfermedades que respondan a la inhibición de sulfatasa de esteroide, tales como enfermedades en donde tengan un papel los productos esteroides de la disociación de la sulfatasa, en particular en la prevención y el tratamiento de las siguientes condiciones específicas: desórdenes dependientes de andrógenos de la unidad pilosebácea, tales como acné, seborrea, alopecia androgénica, e hirsutismo; cáncer, especialmente tumores dependientes de estrógenos y andrógenos, tales como tumores del pecho, del endometrio, y de la próstata, y carcinoma de células escamosas; enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como artritis reumatoide, diabetes tipos I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia gravis, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn; desórdenes de la piel, tales como psoriasis, eczema, y dermatitis por contacto; enfermedad del injerto contra el huésped; asma; rechazo de órgano enseguida del trasplante; y para mejorar la función cognoscitiva, como en la demencia senil, incluyendo enfermedad de Alzheimer, mediante el incremento de los niveles de DHEAS (deshidroepiandrosterona) en el sistema nervioso central.

Las actividades anteriores se pueden demostrar, por ejem-

plo, en los siguientes ensayos:

1. Inhibición de sulfatasa de esteroide in vitro

Se obtiene sulfatasa de esteroide humana en una forma pura, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 99/52890 y el ensayo de efectúa como sigue:

La sulfatasa de esteroide humana purificada no solamente es capaz de disociar los sulfatos de esteroides, sino que también disocia fácilmente los sulfatos de arilo, tales como sulfato de p-nitrocatecol, que se utiliza en la presente. Las mezclas de ensayo se preparan mediante la dosificación consecutiva de las siguientes soluciones en los pozos de placas de microtitulación de fondo plano:

- 1) 50 microlitros de dilución inhibidora en regulador (= Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5, Triton X-100 al 0.1 por ciento);
- 2) 50 microlitros de sustrato (= sulfato de p-nitrocatecol 20 mM en regulador);
- 3) 50 microlitros de dilución enzimática para dar una concentración final de sulfatasa de esteroide 75 nM.

Las placas se incuban a 37°C durante 30 minutos. El ensayo se detiene mediante la adición de 100 microlitros de NaOH 1N y se mide la densidad óptica en un lector de microplacas a 492 nanómetros. Los compuestos se agregan a partir de las soluciones de suministro en etanol; la concentración final de etanol no excede al 0.1 por ciento. Se calculan los valores IC_{50} mediante regresión no lineal de los datos de concentra-

ción/densidad óptica, utilizand el programa Grafit (Erithacus Ltd.) Los valores reportados son el resultado de tres determinaciones.

A partir de los datos de intensidad de fluorescencia (I) obtenidos en diferentes concentraciones (c) del compuesto de prueba, se calcula la concentración que inhibe la actividad enzimática por el 50 por ciento (IC_{50}), utilizando la ecuación:

$$I = \frac{I_{100}}{1 + (c/IC_{50})^s}$$

En donde I_{100} es la intensidad observada en ausencia de inhibidor, y s es el factor de inclinación.

Ese estron-3-O-sulfamato sirve como un compuesto de referencia, y su valor IC_{50} se determina en paralelo con los compuestos de prueba, y es de aproximadamente 60 nM. Los valores IC_{50} relativos (rel IC_{50}) se definen como sigue:

$$\text{rel } IC_{50} = \frac{IC_{50} \text{ del compuesto de prueba}}{IC_{50} \text{ de estrona-sulfato}}$$

Los agentes de la invención inhiben la sulfatasa de esteroide en este ensayo con valores rel IC_{50} en la escala de aproximadamente 0.1 a 30.

2. Inhibición de sulfatasa de esteroide en el ensayo de CHO/STS:

Se siembran células CHO establemente transfectadas con sulfatasa de esteroide humana (CHO/STS) en placas de microtitulación. Después de alcanzar una confluencia de aproximadamente el 90 por ciento, se incuban durante la noche con concentraciones graduadas de las sustancias de prueba. Luego se fijan con paraformaldehído al 4 por ciento durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se lavan 4 veces con suero regulado con fosfato antes de la incubación con 100 microlitros/pozo de sulfato de 4-metillumbeliferilo 0.5 mM (MUS) disuelto en Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5. La reacción enzimática se realiza a 37°C durante 1 hora. Luego se agregan 50 microlitros/pozo de solución de detención (Tris-HCl, 1M pH de 10.4). Las soluciones de reacción enzimática se transfieren a placas blancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA, EUA), y se leen en un lector de placas de microtitulación de fluorescencia Fluoroskan II. Los controles de reactivos se sustraen de todos los valores. Para la prueba del fármaco, las unidades de fluorescencia (FU) se dividen entre las lecturas de densidad óptica después de teñir la proteína celular con sulforrodamina B (OD₅₅₀), con el objeto de corregir las variaciones en el número de células. Los valores IC₅₀ se determinan mediante interpolación lineal entre dos puntos limitantes. En cada ensayo con inhibidores, se ejecuta la estrona-3-O-sulfamato como un compuesto de referencia, y los valores IC₅₀ se normalizan con estrona-3-O-sulfamato.

IC₅₀ relativa = IC₅₀ compuesto/IC₅₀estrona-3-O-sulfamato.

En este ensayo, los agentes de la invención inhiben la sulfatasa de esteroide con valores rel IC_{50} en la escala de 0.8 a 165, correspondientes a los valores IC_{50} absolutos en la escala de 32 nM a 7800 nM.

5 Para el uso anterior en la inhibición de la sulfatasa de esteroide, la dosificación que se utilizará variará, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, del agente particular empleado, del modo de administración, y del tratamiento deseado. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando los agentes se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 miligramos/kilogramo a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo del animal, dados convenientemente en dosis divididas de 2 a 4 veces al día. Para la mayoría de los mamíferos superiores, la dosificación diaria total es de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 5,000 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta 4 veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria comprenden, por ejemplo, de aproximadamente 1.25 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos de los agentes mezclados con cuando menos un vehículo o diluyente sólido o líquido farmacéuticamente aceptable.

10
15
20

Los agentes de la invención se pueden administrar de una manera similar a los estándares conocidos para utilizarse en esas indicaciones. Los agentes de la invención se pueden mezclar con vehículos y diluyentes quimioterapéuticamente acepta-

25

bles convencionales, y opcionalmente excipientes adicionales, y se pueden administrar, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de formulaciones, por ejemplo en la forma de tabletas y cápsulas.

5 De una manera alternativa, los agentes se pueden administrar tópicamente, por ejemplo en la forma de formulaciones, por ejemplo lociones, soluciones, ungüentos, o cremas; o parenteralmente o intravenosamente. La concentraciones de las sustancia activa, por supuesto, variará, por ejemplo, dependiendo del
10 agente empleado, del tratamiento deseado, y de la naturaleza de la forma o formulación utilizada. En general, se obtienen resultados satisfactorios, por ejemplo, en formulaciones tópicas, en concentraciones de aproximadamente el 0.05 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento, particularmente de aproximadamente
15 mente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 1 por ciento en peso.

Por consiguiente, la invención también proporciona:

- un agente de la invención para utilizarse como un producto farmacéutico, especialmente como un inhibidor de sulfatasa de esteroide;
20
- una composición farmacéutica que comprende un agente de la invención, junto con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;
- un proceso para la preparación de una composición
25 farmacéutica que tiene un agente de la invención, junto con

cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, el cual comprende mezclar un agente de la invención junto con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

5 - un método de prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la inhibición de la sulfatasa de esteroide, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento; y

10 - el uso de un agente de la invención en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades que respondan a la inhibición de sulfatasa de esteroide.

La invención incluye a los agentes de la invención para
15 utilizarse en particular en la prevención o el tratamiento de desórdenes dependientes de andrógenos de la unidad pilosebácea, tales como acné, seborrea, alopecia androgénica, e hirsutismo, y en el tratamiento tópico de carcinoma de células escamosas, así como para utilizarse en la mejora de la función cognosciti-
20 va.

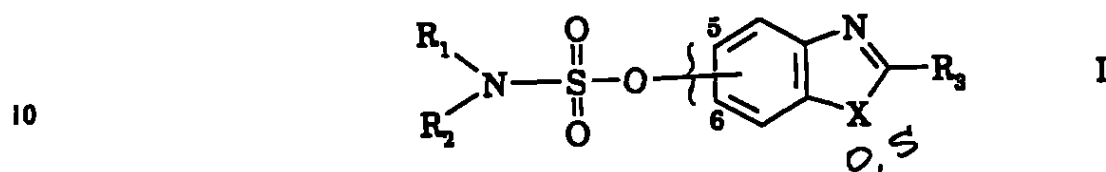
Los agentes de la invención son particularmente benéficos con respecto al perfil de efectos secundarios y a la estabilidad química, y por lo tanto, son muy adecuados para, por ejemplo, el almacenamiento a largo plazo de las formas galénicas
25 tópicas.

El compuesto del Ejemplo 12, es decir, 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-6-iléster del ácido sulfámico, es el agente más preferido de la invención en las indicaciones anteriores. Por ejemplo, se ha determinado que, en el ensayo anterior 1, este agente tiene un valor rel IC_{50} de 4.6, y un valor IC_{50} absoluto de aproximadamente $0.97 \mu M$, y en el ensayo anterior 2, un valor rel IC_{50} de 1.25.

REIVINDICACIONES

1. un benzoxa- o benzotiazol sustituido en la posición 2, y que lleva un grupo éster del ácido sulfámico enlazado por medio de oxígeno a la parte de fenilo de la estructura del anillo.

2. Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

X es O ó S;

15 R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o alquilo, o bien uno es hidrógeno y el otro acilo o alcóxicarbonilo; y

R_3 es alquilo; alqueno; alquino; cicloalquilo; cicloalqueno; arilo; acilo; cicloalquilalquilo; cicloalquilalqueno, incluyendo cicloalcanilidenalquilo; cicloalquenalquilo, arilalquilo; arilalqueno; arilalquino; alcóxicarbonilaminoalquilo; hidroxicicloalquilalquilo; cicloalcanilidencicloalquilidenalquilo; heteroarilo; o heteroarilalquilo; en forma libre o en forma de sal.

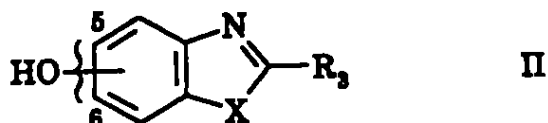
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, de la fórmula Ip₁:

25

4. 2-(adamantan-2-ilidenmetil)benzoxazol-6-iléster del ácido sulfámico, en forma libre o en forma de sal.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, el cual comprende sulfamoi-
 5 lilar un benzoxa- o benzotiazol correspondiente sustituido en la posición 2, y que lleva un grupo hidroxilo sobre la parte de fenilo de la estructura de anillo, específicamente, para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se define en la reivindicación 2, en forma libre o en forma de sal, el cual
 10 comprende:

- a) cuando R_1 y R_2 son ambos hidrógeno,
 sulfamoiilar un compuesto de la fórmula II:

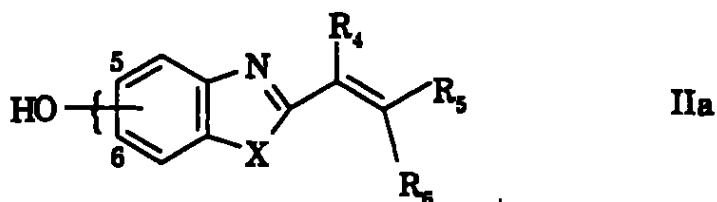


en donde X y R_2 son como se definen en la reivindicación 2, o

- b) cuando uno o ambos de R_1 y R_2 son diferentes de hidró-
 20 geno,

N-sustituir apropiadamente un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, y recuperar el compuesto resultante en forma libre o en forma de sal.

- 25 6. Un compuesto de la fórmula IIa:



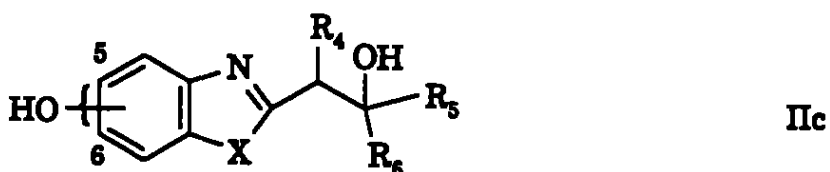
5

en donde:

X es como se define en la reivindicación 2;

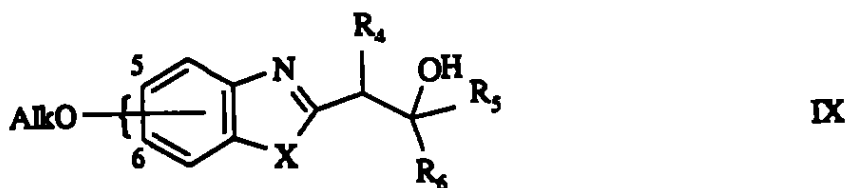
R₄ es hidrógeno o alquilo; y

R₅ y R₆, junto con el átomo de carbono con el que están
 10 unidos, forman cicloalquilo;
 o de la fórmula IIc:



15

en donde X es como se define en la reivindicación 2, y R₄,
 R₅, y R₆ son como se definen en esta reivindicación;
 o de la fórmula IX:



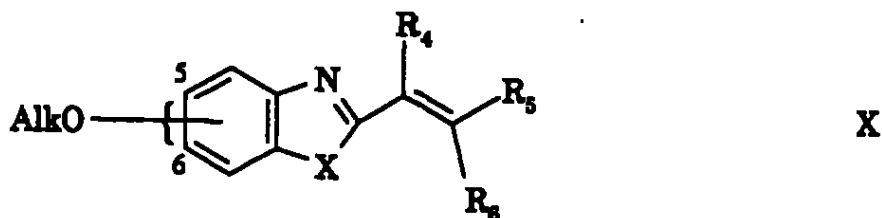
20

25 en donde X es como se define en la reivindicación 2, Alk

es alquilo, y R_4 , R_5 , y R_6 son como se definen en esta reivindicación;

o de la fórmula X

5



en donde X es como se define en la reivindicación 2, y
 10 Alk, R_4 , R_5 , y R_6 son como se definen en esta reivindicación;
 en forma libre o en forma de sal.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2,
 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable,
 para utilizarse como un producto farmacéutico.

15 8. Una composición farmacéutica que comprende un com-
 puesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en forma libre o
 en forma de sal farmacéuticamente aceptable, junto con cuando
 menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Un proceso para la preparación de una composición
 20 farmacéutica, el cual comprende mezclar un compuesto de acuerdo
 con la reivindicación 1 ó 2, en forma libre o en forma de sal
 farmacéuticamente aceptable, junto con cuando menos un vehículo
 o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un método para la prevención o el tratamiento de en-
 25 fermedades que responden a la inhibición de sulfatasa de este-

roide, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que necesite dicho tratamiento.

RESUMEN

La invención se refiere a una clase de benzoxa- y benzo-
5 tiazoles sustituidos en la parte de heterociclilo de la estruc-
tura del anillo, y que llevan un grupo éster de ácido sulfámi-
co. Poseen actividad farmacológica interesante.

Se pueden preparar mediante la sulfamoylación de un com-
puesto correspondiente que lleve un grupo hidroxilo, o mediante
10 N-sustitución.

Se indican para utilizarse como inhibidores de sulfatasa
de esteroide en la prevención y el tratamiento de enfermedades
que respondan a la inhibición de sulfatasa de esteroide, tales
como acné.

15

* * * * *

Nota :

Los folios

58 Tarjeta archivo temático

59 " " propietarios,

fueron retirados para archivar

Noviembre 24, 2000.

Folio 57 fue retirado para extracto de publicación

Sept 10/2002 202047

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
'Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



94
3

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-83906.

Fecha: 9 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
dal folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe v/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-83906

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒] NO ☐] NO APLICABLE ☐] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒] NO ☐] EXTEMPORANEAMENTE ☐] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐] NO ☒] NO APLICABLE ☐] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐] NO ☒] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐] NO ☒] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐] NO ☒] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 9 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1965
00 083.906
A 61 K 31/42 // 31/425 // 31/255

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la Invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-83908

AUTO 4011

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE como apoderada de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,
fecha.

28 NOV 2000
(Signature)

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

~~30/11/2000~~