

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-96497

54. TITULO

AMIDAS DE ACIDO PIPERAZINIL- Ó PIPERIDINILAMIN-SULFÁMICO COMO
INHIBIDORES DE LA SULFATASA ESTEROIDAL.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 245/26

A61K31/18
A61K31/496
A61K31/4523.

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG.

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

SEPTIEMBRE 28, 2004

(SS)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056
Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 416 13227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **LEHR, Philipp**

Dirección: Technikerstrasse 30/18, A-2340 Moedling, Austria.

Nacionalidad o domicilio: Moedling, Austria.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03214Fecha Marzo 27, 2003Publicación Internacional No. WO 03/082842 A1Fecha Octubre 9, 2003

6 TÍTULO (54) AMIDAS DE ÁCIDO PIPERAZINIL- Ó PIPERIDINILAMIN-SULFÁMICO
COMO INHIBIDORES DE LA SULFATASA ESTEROIDAL.

7 Clasificación Internacional (51)C07D 295/26A 61K31/496; A61K31/452 B
A61K31/18.**8 Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

REINO UNIDOREINO UNIDO

(32) Fecha

Marzo 28, 2002Noviembre 4, 2002

(31) Número de Solicitud

0207500.00225679.0**9 Comprobante de pago No.** 04 - 73.882Fecha Septiembre 16, 2004

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2737/PCT

MIT 1 800174089-2

2737

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 73,882
FECHA : SEPTIEMBRE 16 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04896497 00000000 Folios: 64
Fecha (AMB): 2004-09-28 17:15:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NOCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8781270	15/09/2004	8,769,000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "AMIDAS DE ÁCIDO PIPERAZINIL- Ó PIPERIDINILAMIN-SULFÁMICO COMO INHIBIDORES DE LA SULFATASA ESTEROIDAL ”.

Clase: C07D 295/26


JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Amidas de ácido piperazinil- ó piperidinilamin-
sulfámico y su uso para la fabricación de un medicamento en
enfermedades mediadas por la acción de la sulfatasa esteroi-
dal.

* * * * *

10

15

20

25

COMO INHIBIDORES DE LA SULFATASA ESTEROIDAL.

5

compuesto de la fórmula:



en donde cualquiera de:

15

20

25

R_3 es arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) ó arilo(de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono), cuyo arilo está sustituido por uno o más de halógeno, aminocarbonilo, ó haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

Si no se define de otra manera en la presente, arilo (de 6 a 18 átomos de carbono), por ejemplo fenilo, tal como arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) sustituido por uno o más de halógeno, haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo CF_3 , ó aminocarbonilo.

Alcoxilo(de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo incluye alcoxilo(de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo insustituido o sustituido, por ejemplo alcoxycarbonilo en donde el grupo alquilo está sustituido por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono), tal como fenilo, por ejemplo benciloxycarbonilo. Halógeno incluye flúor, cloro, bromo, yodo, por ejemplo flúor, cloro. Arilo(de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo(de 1 a 4 átomos de carbono) es de preferencia fenilalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo feniletilo, en donde fenilo está sustituido como se describe para arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) sustituido.

De preferencia, en un compuesto de la fórmula I, cualquiera de:

- R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno, son piperazinilo, en donde el segundo átomo de nitrógeno está

sustituido por:

- alcoxilo(de 1 a 6 átomos de carbono)-
carbonilo, por ejemplo terbutoxicarbonilo, benciloxicarboni-
lo,

5 - fenilo sustituido por aminocarbonilo, haloal-
quilo (de 1 a 6 átomos de carbono), ó

- R_1 es hidrógeno y R_2 es piperidinilo, unidos
por medio de un átomo de carbono del anillo de piperidinilo,
en donde el átomo de nitrógeno está sustituido por:

10 - alcoxilo(de 1 a 6 átomos de carbono)-
carbonilo, por ejemplo terbutoxicarbonilo, benciloxicarboni-
lo,

fenilo sustituido por aminocarbonilo, haloalquilo
(de 1 a 6 átomos de carbono), y

15 - R_3 es:

fenilo sustituido por uno o más de:

- halógeno,

- haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),

por ejemplo CF_3 ,

20 - aminocarbonilo,

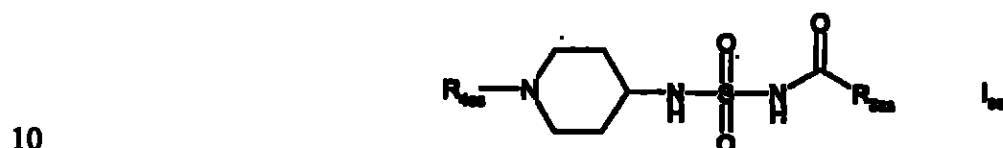
ó

alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), susti-
tuido por fenilo, cuyo fenilo está sustituido por uno o más
de:

25 - halógeno,

- haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono),
por ejemplo CF₃,
- aminocarbonilo.

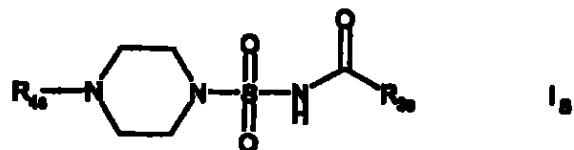
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, el cual se selecciona a partir del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula:



en donde:

- a. R_{3ss} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4ss} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- b. R_{3ss} es 2,3-diclorofenilo, R_{4ss} es 2-amino-
15 carbonil-5-trifluorometilfenilo,
- c. R_{3ss} es 3,5-diclorofenilo, R_{4ss} es 2-amino-
carbonil-5-trifluorometilfenilo, y
- d. R_{3ss} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4ss} es
terbutoxicarbonilo;
- 20 de preferencia R_{3ss} es 3,5-bis(trifluorometil)-fe-
nilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, el cual se selecciona a partir
25 del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula:



en donde:

- 5 a. R_{3a} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4a} es
terbutoxicarbonilo,
- b. R_{3a} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4a} es terbutoxi-
carbonilo,
- c. R_{3a} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4a} es terbutoxi-
10 carbonilo,
- d. R_{3a} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4a} es
benciloxicarbonilo,
- e. R_{3a} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4a} es benciloxi-
carbonilo,
- 15 f. R_{3a} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4a} es benciloxi-
carbonilo,
- g. R_{3a} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4a} es benciloxi-
carbonilo,
- h. R_{3a} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4a} es
20 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- i. R_{3a} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4a} es 2-
aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- j. R_{3a} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4a} es 2-amino-
carbonil-5-trifluorometilfenilo, y
- 25 k. R_{3a} es 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etilo, y

R₄ es terbutoxicarbonilo.

Los compuestos proporcionados por la presente invención son posteriormente designados en la presente como "compuesto(s) de (acuerdo con) la presente invención". Un compuesto de la fórmula I incluye un compuesto de la fórmula I₁ y un compuesto de la fórmula I₂. Cada sustituyente individual definido anteriormente en un compuesto de la presente invención, puede ser por sí mismo un sustituyente preferido, independientemente de los otros sustituyentes definidos. Un compuesto de la presente invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo en forma libre, en la forma de una sal, en la forma de un solvato, y en la forma de una sal y un solvato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención en la forma de una sal.

Estas sales incluyen de preferencia sales farmacéuticamente aceptables, aunque se incluyen las sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo para propósitos de preparación/aislamiento/purificación.

Una sal de un compuesto de la presente invención incluye una sal de metal, una sal de adición de ácido, o una sal de amina. Las sales de metales incluyen, por ejemplo, sales alcalinas o alcalinotérreas; las sales de adición de ácido incluyen sales de un compuesto de la presente invención con un ácido, por ejemplo HCl; las sales de aminas incluyen

sales de un compuesto de la presente invención con una amina. Un compuesto de la presente invención en la forma de una sal es de preferencia una sal de metal.

Un compuesto de la presente invención en forma libre se puede convertir en un compuesto correspondiente en la forma de una sal; y viceversa. Un compuesto de la presente invención en forma libre o en la forma de una sal y en la forma de un solvato, se puede convertir en un compuesto correspondiente en forma libre o en la forma de una sal en una forma no solvatada; y viceversa.

Un compuesto de la presente invención puede existir en la forma de isómeros y mezclas de los mismos; por ejemplo isómeros ópticos, diaestereoisómeros, conformadores cis/trans. Un compuesto de la presente invención, por ejemplo, puede contener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, puede existir en la forma de enantiómeros o diaestereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo racematos. Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S).

Las mezclas isoméricas se pueden separar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, para obtener isómeros puros. La presente invención incluye un compuesto de la presente invención en cualquier forma isomérica y en cualquier

mezcla isomérica.

La presente invención también incluye tautómeros de un compuesto de la fórmula I, en donde puedan existir tautómeros.

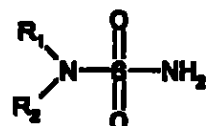
5 Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo un compuesto de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, por ejemplo, o como se especifica en la presente.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la presente invención, el cual comprende los pasos de:

Cualquiera de:

A. Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

15



en donde R_1 y R_2 son como se definen anteriormente,

20

con un compuesto de la fórmula:

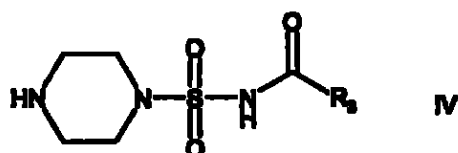


en donde R_3 es como se define anteriormente,
25 por ejemplo en una forma activada, tal como en la forma de un

cloruro de ácido carboxílico, por ejemplo, o hacerlo reaccionar en la presencia de un agente de acoplamiento;

5 B1. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II, en donde R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, son piperazinilo insustituido, con un compuesto de la fórmula III, en donde R_3 es como se define anteriormente, por ejemplo en una forma activada, tal como en la forma de un cloruro de ácido carboxílico, por ejemplo, o hacerlo reaccionar en la presencia de un agente de acoplamiento, para obtener un compuesto de la fórmula:

10

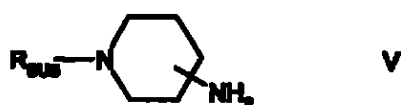


en donde R_3 es como se define anteriormente; y

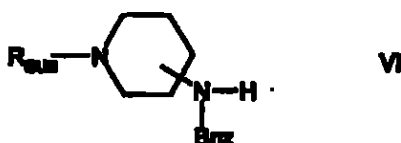
15 B2. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un fluoroarilo (de 6 a 18 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, por ejemplo un fluorofenilo, en donde los sustituyentes de arilo opcionales son como se definen en un compuesto de la fórmula I, en la presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 y R_2 , junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, son piperazinilo, el cual está sustituido en el segundo átomo de nitrógeno por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) opcionalmente sustituido; ó

20

25 C1. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

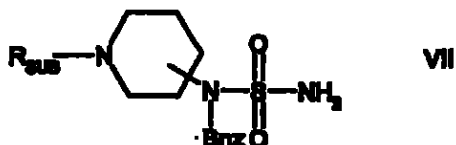


en donde R_{sub3} es alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, con benzaldehído, en la presencia de $NaBH_4$, para obtener un compuesto de la fórmula:



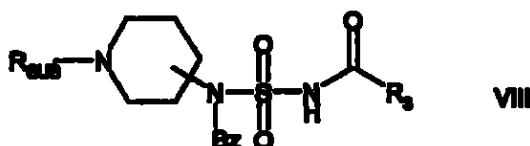
en donde R_{sub3} es como se define anteriormente, y Bnz es bencilo,

C2. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con $H_2N-SO_2-NH_2$, para obtener un compuesto de la fórmula:



en donde R_{sub3} y Bnz son como se definen anteriormente,

C3. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII con R_3-COOH , en donde R_3 es como se define anteriormente, por ejemplo en donde el grupo carboxilo está en una forma activada, para obtener un compuesto de la fórmula:

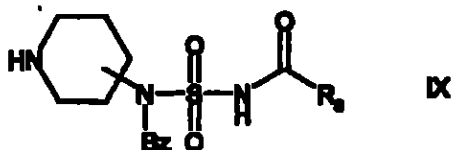


en donde R_{sub3} , Bnz, y R_3 son como se definen

anteriormente,

C4. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII con HCl etérico, para obtener un compuesto de la fórmula:

5



en donde Bnz y R₃ son como se definen anteriormente,

10

C5. hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IX con un fluoroarilo (de 6 a 18 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, por ejemplo un fluorofenilo, en donde los sustituyentes de arilo opcionales son como se definen en un compuesto de la fórmula I, en la presencia de una base, por ejemplo K₂CO₃, para obtener un compuesto de la fórmula X, el cual es un compuesto de la fórmula IX, en donde Bnz y R₃ son como se definen anteriormente, y el nitrógeno del piperidinilo está sustituido por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) opcionalmente sustituido,

15

20

C6. hidrogenar un compuesto obtenido en el paso C5, en la presencia de un catalizador de paladio, para obtener un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es H, R₂ es piperidina sustituida por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) opcionalmente sustituido, y R₃ es como se define anteriormente,

25

y aislar un compuesto de la fórmula I obtenido en la reacción A, en el paso de reacción B2, o en el paso de reacción C6, a partir de la mezcla de reacción.

Los compuestos de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, y X son intermediarios (materiales de partida) en la producción de un compuesto de la fórmula I. En estos intermediarios (materiales de partida), los grupos funcionales, si están presentes, opcionalmente pueden estar en una forma protegida, o en la forma de una sal, si está presente un grupo formador de sal. Los grupos protectores, opcionalmente presentes, se pueden remover en una etapa apropiada, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional. Un compuesto de la fórmula I así obtenido, se puede convertir en otro compuesto de la fórmula I, por ejemplo, o un compuesto de la fórmula I obtenido en forma libre, se puede convertir en una sal de un compuesto de la fórmula I, y viceversa.

Las reacciones anteriores se pueden llevar a cabo según sea apropiado, por ejemplo en un solvente apropiado y a temperaturas apropiadas, por ejemplo, de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, o de acuerdo con un método descrito en la presente. Los intermediarios (materiales de partida) son conocidos o se pueden obtener de una manera apropiada, por ejemplo de acuerdo con un método convencional, por ejemplo, o como se describe ante-

riormente. Cualquier compuesto descrito en la presente, por ejemplo un compuesto de la presente invención, se puede preparar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, por ejemplo, o como se describe en la presente.

Las hormonas esteroidales en tejidos particulares están asociadas con varias enfermedades, tales como tumores de mama, endometrio y próstata, y desórdenes de la unidad pilosebácea, por ejemplo acné, alopecia androgenética, e hirsutismo. Los precursores importantes para la producción local de estas hormonas esteroidales son 3-O-sulfatos esteroidales, los cuales son desulfatados por la enzima sulfatasa esteroi-
dal en los tejidos objetivos. La inhibición de esta enzima da como resultado niveles locales reducidos de las hormonas esteroidales activas correspondientes, lo cual se espera que sea de relevancia terapéutica. Adicionalmente, los inhibidores de la sulfatasa esteroi-
dal pueden ser útiles como agentes inmunosupresores, y se ha demostrado que mejoran la memoria cuando se suministran al cerebro.

El acné es una enfermedad polietiológica causada por el interjuego de numerosos factores, tales como la herencia, el sebo, las hormonas, y las bacterias. El factor causativo más importante en el acné es la producción de sebo; en casi todos los pacientes de acné, las glándulas sebáceas son más grandes y producen más sebo que en las personas con una

piel sana. El desarrollo de la glándula sebácea y el grado de producción de sebo son controlados hormonalmente por los andrógenos; por consiguiente, los andrógenos tienen un papel crucial en la patogénesis del acné. En el hombre, existen dos

5 fuentes principales que suministran andrógenos a los tejidos objetivos; (i) las gónadas que secretan testosterona, (ii) las adrenales que producen deshidroepiandrosterona (DHEA), la cual es secretada como el conjugado de sulfato (DHEAS). La testosterona y el sulfato de deshidroepiandrosterona, se con-

10 vierten ambos en el andrógeno más activo, la dihidrotestosterona (DHT), en el tejido objetivo, por ejemplo en la piel. Existe evidencia de que estas sendas de síntesis local de dihidrotestosterona en la piel son más importantes que el suministro directo de andrógenos activos a partir de la circu-

15 lación. Por consiguiente, la reducción de los niveles endógenos de andrógenos en el tejido objetivo mediante inhibidores específicos debe ser de un beneficio terapéutico en el acné y en la seborrea. Además, abre la perspectiva para tratar estos desórdenes a través de la modulación de los niveles locales

20 de andrógenos mediante tratamiento tópico, en lugar de influenciar los niveles de hormonas circulantes mediante terapias sistémicas.

La alopecia masculina androgenética es muy común en las razas blancas, contando por aproximadamente el 95 por

25 ciento de todos los tipos de alopecia. La calvicie de patrón

masculino es causada por un mayor número de folículos pilosos en el cuero cabelludo que entran en la fase de telógeno, y duran más en la fase de telógeno. Es una pérdida de cabello genéticamente determinada a través de los andrógenos. Se han reportado niveles elevados de deshidroepiandrosterona en suero, pero niveles normales de testosterona en los hombres que se están quedando calvos, comparándose con los controles que no se están quedando calvos, implicando que la producción de andrógenos en el tejido objetivo es importante en la alopecia androgenética.

El hirsutismo es el espesamiento y reforzamiento patológico del pelo que se caracteriza por un patrón masculino de crecimiento de pelo en niños y mujeres. El hirsutismo es inducido por andrógenos, ya sea por una mayor formación de andrógenos, o bien por una mayor sensibilidad del folículo piloso a los andrógenos. Por consiguiente, una terapia que dé como resultado la reducción de los niveles endógenos de andrógenos y/o estrógenos en el tejido objetivo (la piel), debe ser efectiva en acné, alopecia androgenética, e hirsutismo.

Como se describe anteriormente, la dihidrotestosterona, el andrógeno más activo, se sintetiza en la piel a partir del abundante precursor sistémico de sulfato de deshidroepiandrosterona, y el primer paso en la senda metabólica desde el sulfato de deshidroepiandrosterona hasta la dihidrotestosterona es la desulfatación del sulfato de deshidro-

piandrosterona por parte de la enzima sulfatasa esteroi-
dal, para producir deshidroepiandrosterona. Ya se ha descrito la
presencia de la enzima en los queratinocitos y en los fibro-
blastos derivados de la piel. El uso potencial de los inhibi-
dores de sulfatasa esteroi-
dal para la reducci3n de los nive-
les end3genos de hormonas esteroi-
dales en la piel se confirm3
utilizando inhibidores de sulfatasa esteroi-
dal conocidos, ta-
les como 3-O-sulfamato de estrona y 7-O-sulfamato de 4-
metilumbeliferilo. Hemos encontrado que los inhibidores de la
sulfatasa esteroi-
dal placentaria tambi3n inhiben la sulfatasa
esteroi-
dal preparada a partir de un queratinocito humano (Ha-
CaT) o bien a partir de una l3nea celular de fibroblastos de-
rivada de piel humana (1BR3GN). Tambi3n se demostr3 que estos
inhibidores bloquean la sulfatasa esteroi-
dal en las monocapas
intactas de los queratinocitos HaCaT.

Por consiguiente, los inhibidores de la sulfatasa
esteroi-
dal se pueden utilizar para reducir los niveles de an-
dr3genos y estr3genos en la piel. Se pueden utilizar como
inhibidores de la enzima sulfatasa esteroi-
dal para el trata-
miento local de des3rdenes de la unidad piloseb3cea depen-
dientes de los andr3genos (tales como acn3, seborrea, alope-
cia androgen3tica, hirsutismo), y para el tratamiento local
del carcinoma de c3lulas escamosas.

Adicionalmente, se espera que los inhibidores no
esteroi-
dales de sulfatasa esteroi-
dal sean 3tiles para el tra-

tamiento de los desórdenes mediados por la acción de las hormonas esteroidales en donde tienen un papel los productos esteroidales de la disociación de sulfatasa. Las indicaciones para esta nueva clase de inhibidores incluyen desórdenes de la unidad pilosebácea dependientes de los andrógenos (tales como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo); tumores dependientes de estrógenos o de andrógenos, tales como carcinoma de células escamosas y neoplasmas, por ejemplo de mama, endometrio, y próstata; 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, psoriasis, dermatitis por contacto, enfermedad del injerto contra el huésped, eczema, asma, y rechazo de órganos en seguida de trasplante. Los inhibidores de la sulfatasa esteroideal también son útiles para el tratamiento de cáncer, en especial para el tratamiento de cánceres dependientes de estrógenos y de andrógenos, tales como el cáncer de mama y del endometrio, carcinoma de células escamosas, y cáncer de próstata. Los inhibidores de la sulfatasa esteroideal también son útiles para mejorar la función cognoscitiva, en especial en el tratamiento de demencia senil, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, al aumentar los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona en el sistema nervioso central.

Se puede demostrar la actividad de los compuestos para inhibir la actividad de la sulfatasa esteroideal, en los siguientes sistemas de prueba:

Purificación de sulfatasa esteroideal humana.

5 Se obtiene placenta humana fresca en seguida del parto, y se separa de las membranas y de los tejidos conectivos. Para su almacenamiento, el material se congela a -70°C . Después de descongelarse, todos los pasos adicionales se llevan a cabo a 4°C , mientras que se ajustan los valores de pH a
10 20°C . Se homogeneizan 400 gramos del tejido en 1.2 litros del regulador A (Tris-HCl 50 mM, pH de 7.4, sacarosa 0.25 M). El homogenato obtenido se centrifuga a 10,000 xg durante 45 minutos. Se aparta el sobrenadante, y el gránulo obtenido se vuelve a homogeneizar en 500 mililitros del regulador A. Después
15 de la centrifugación, los dos sobrenadantes obtenidos se combinan y se someten a ultracentrifugación (100,000 xg, 1 hora). El gránulo obtenido se vuelve a suspender en el regulador A, y se repite la centrifugación. El gránulo obtenido se suspende en 50 mililitros de Tris-HCl 50 mM, pH de 7.4, y
20 se almacena a -20°C hasta su procesamiento adicional.

Después de descongelarse, se recolectan los microsomas mediante ultracentrifugación (como se describe anteriormente), y se suspenden en 50 mililitros del regulador B (Tris-HCl 10 mM, pH de 7.0, EDTA 1 mM, 2-mercaptoetanol 2 mM,
25 Triton X-100 al 1 por ciento, aprotinina al 0.1 por ciento).

Después de 1 hora sobre hielo con agitación suave, la suspensión se centrifuga (100,000 xg, 1 hora). Se recolecta el sobrenadante que contiene la actividad enzimática, y se ajusta el pH a 8.0 con Tris 1 M. La solución obtenida se aplica a una columna de hidroxapatita (2.6 x 20 centímetros), y se equilibra con el regulador B, pH de 8.0. La columna se lava con el regulador B a una velocidad de flujo de 2 mililitros/minuto. La actividad se recupera en el flujo atravesado. La recolección se ajusta a un pH de 7.4 y se somete a cromatografía sobre una columna de concanavalina A-Sepharose (1.6 x 10 centímetros) equilibrada en el regulador C (Tris-HCl 20 mM, pH de 7.4, Triton X-100 al 0.1 por ciento, NaCl 0.5 M). La columna se lava con el regulador C, y la proteína enlazada se eluye con metil-manosida al 10 por ciento en el regulador C. Las fracciones activas se agrupan y se dializan contra el regulador D (Tris-HCl 20 mM, pH de 8.0, EDTA 1 mM, Triton X-100 al 0.1 por ciento, glicerol al 10 por ciento (volumen/volumen)).

El retentato obtenido se aplica a una columna de Sepharose azul (0.8 x 10 centímetros) equilibrada con el regulador D; cuya columna se lava, y la elución se lleva a cabo con un gradiente lineal del regulador D hasta NaCl 2 M en el regulador D. Las fracciones activas se agrupan, se concentran según sea requerido (Centricon 10), se dializan contra el regulador D, y se almacenan en alícuotas a -20°C.

Ensayo de Sulfatasa Esteroidal Humana.

Se sabe que la sulfatasa esteroideal humana purificada no solamente es capaz de disociar los sulfatos esteroidales, sino que también disocia fácilmente los sulfatos de arilo, tales como el sulfato de 4-metilumbeliferilo, el cual se utiliza en el presente sistema de prueba como un indicador de la actividad. Se preparan mezclas de ensayo mediante la dosificación consecutiva de las siguientes soluciones en los pozos de placas de microtitulación blancas:

10 1) 50 microlitros de solución de sustrato (sulfato de 4-metilumbeliferilo 1.5 mM en Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5),

 2) 50 microlitros de dilución del compuesto de prueba en Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5, Triton X-100 al 0.1 por ciento (las soluciones de suministro de los compuestos de prueba se preparan en sulfóxido de dimetilo; las concentraciones finales del solvente en la mezcla de ensayo no exceden del 1 por ciento),

 3) 50 microlitros de dilución enzimática (aproximadamente 12 unidades enzimáticas/mililitro).

Definimos una unidad enzimática como la cantidad de sulfatasa esteroideal que hidroliza 1 nanomol de sulfato de 4-metilumbeliferilo por hora en la concentración inicial del sustrato de 500 μ M en Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5, Triton X-100 al 0.1 por ciento, a 37°C.

Las placas se incuban a 37°C durante 1 hora. Luego se detiene la reacción mediante la adición de 100 microlitros de NaOH 0.2 M. Se determina la intensidad de fluorescencia en un instrumento Titertek Fluoroskan, con $\lambda_{\text{ex}} = 355$ nanómetros y $\lambda_{\text{em}} = 460$ nanómetros.

Cálculo de valores IC_{50} relativos.

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

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

en donde I_{100} es la intensidad observada en ausencia del inhibidor, y s es un factor de inclinación. Se utiliza sulfamato de estrona como un compuesto de referencia, y se determina su valor IC_{50} en paralelo con todos los demás compuestos de prueba. Los valores IC_{50} relativos se definen como sigue:

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

De acuerdo con nuestra prueba y cálculo, el sulfamato de estrona muestra un valor IC_{50} de aproximadamente 60 nM.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en este ensayo descrito (IC_{50} rel en el intervalo de 0.0046 a 350).

Ensayo de CHO/STS.

5 Se siembran células CHO establemente transfectadas con sulfatasa esteroideal 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 (por
10 ejemplo, los compuestos de la presente invención). 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-metilumbeliferilo 0.5 mM (MUS), disuelto en
15 Tris-HCl 0.1 M, pH de 7.5. La reacción enzimática se lleva a cabo a 37°C durante 30 minutos. Entonces se agregan 50 microlitros/pozo de solución de paro (Tris-HCl 1 M, pH de 10.4). Las soluciones de la reacción enzimática se transfieren a placas blancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA), y se leen
20 en un lector de placas de microtitulación de fluorescencia Fluoroskan II. Los controles de reactivo se sustraen de todos los valores. Para la prueba del fármaco, se dividen las unidades de fluorescencia (UF) entre las lecturas de densidad óptica después de teñir la proteína celular con sulfo-
25 rodamina B (OD_{550}), con el objeto de corregir las variaciones

en el número celular. Los valores IC_{50} se determinan mediante interpolación lineal entre dos puntos de agrupación. En cada ensayo con los inhibidores, se prueba el 3-O-sulfamato de estrona como un compuesto de referencia, y se normalizan los valores IC_{50} para el 3-O-sulfamato de estrona (IC_{50} relativa = IC_{50} compuesto/ IC_{50} 3-O-sulfamato de estrona).

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en el ensayo descrito (IC_{50} relativa en el intervalo de 0.05 a 226).

10 Ensayo utilizando un homogenato de piel humana.

Las muestras congeladas de piel de cadáver humano (aproximadamente 100 miligramos por muestra) se pican en pequeños pedazos (de aproximadamente 1 x 1 milímetros) utilizando tijeras afiladas. Los pedazos obtenidos se suspenden en diez volúmenes (peso/peso) del regulador (Tris-HCl 20 mM, pH de 7.5), conteniendo Triton X-100 al 0.1 por ciento. Se agregan los compuestos de prueba (por ejemplo, los compuestos de la presente invención) en concentraciones graduadas a partir de las soluciones de suministro en etanol o en sulfóxido de dimetilo. Segundo, se agrega el sulfato de deshidroepiandrosterona como el sustrato (1 μ C/ml [^{3} H]DHEAS, actividad específica: aproximadamente 60 Ci/milimol, y sulfato de deshidroepiandrosterona no marcado 20 μ M).

Las muestras se incuban durante 18 horas a 37°C. Al final del período de incubación, se agregan 50 microlitros de

Tris 1 M, pH de 10.4, y 3 mililitros de tolueno. Se remueve una alícuota de 1 mililitro de la fase orgánica, y se somete a conteo de cintilación de líquido. Los valores-dpm determinados en las alícuotas se convierten a nanomoles de deshidroepiandrosterona disociada por gramo de piel por hora.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en el ensayo descrito (IC_{50} en el intervalo de 0.03 a 10 μM).

Un compuesto preferido de la presente invención incluye un compuesto del Ejemplo 1. Este compuesto muestra, en el Ensayo de Sulfatasa Esteroidal Humana, una IC_{50} relativa en el intervalo de 0.0046 a 0.071, en el Ensayo de CHO/STS una IC_{50} relativa en el intervalo de 0.02 a 0.39, y en el Ensayo Usando un Homogenato de Piel Humana, una IC_{50} en el intervalo de 0.03 a 0.27 μM y, por lo tanto, es un inhibidor de sulfatasa esteroideal altamente activo.

Los compuestos de la presente invención muestran actividad en los sistemas de prueba definidos anteriormente. Un compuesto de la presente invención en forma de sal y/o de solvato, exhibe el mismo orden de actividad que un compuesto de la presente invención en forma libre y/o no solvatada.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se indican para utilizarse como inhibidores de sulfatasa esteroideal en el tratamiento de los desórdenes mediados por la acción de la sulfatasa esteroideal, por ejemplo inclu-

yendo los desórdenes de la unidad pilosebácea dependientes de andrógenos, tales como:

- acné,
- seborrea,
- 5 - alopecia androgenética,
- hirsutismo;
- cánceres, tales como cánceres dependientes de los estrógenos y de los andrógenos;
- disfunciones cognoscitivas, tales como demen-
- 10 cia senil, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención de preferencia se utilizan en el tratamiento de acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo; cánceres dependientes de los estrógenos y de los andrógenos; más preferiblemente en el

15 tratamiento de acné. El tratamiento incluye el tratamiento terapéutico y la profilaxis.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento, por ejemplo una composición farmacéutica, para el tratamiento de los desórdenes mediados por la acción de la sulfatasa esteroïdal, por ejemplo un desorden

20 que responda a la inhibición de la acción de la sulfatasa esteroïdal, más preferiblemente acné.

Para este uso, un compuesto de la presente invención incluye uno o más compuestos de la presente invención,

25

por ejemplo una combinación de dos o más compuestos de la presente invención, de preferencia uno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para utilizarse como un
5 producto farmacéutico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de desórdenes mediados por la acción de la sulfatasa esteroïdal, tal como acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo; cánceres, tales como los
10 cánceres dependientes de los estrógenos y de los andrógenos; disfunciones cognoscitivas, tales como demencia senil, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, de preferencia acné, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de
15 la presente invención; por ejemplo en la forma de una composición farmacéutica.

El tratamiento incluye el tratamiento y la profilaxis.

Para este tratamiento, la dosificación apropiada, por supuesto, variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza química y de los datos farmacocinéticos de un compuesto de la presente invención empleado, del huésped individual, del modo de administración, y de la naturaleza y severidad de las condiciones que se estén tratando. Sin embargo, en general,
20
25 se pueden obtener resultados satisfactorios si se admi-

nistran los compuestos en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 miligramos/kilogramo a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo del peso del cuerpo del animal, por ejemplo convenientemente administrados en dosis divididas de dos a
5 cuatro veces al día. Para la mayoría de los mamíferos, la dosificación diaria total es de aproximadamente 5 miligramos a aproximadamente 5000 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria comprenden, por ejemplo, de aproximadamente 1.25 miligramos a aproximadamente 2000 miligramos de un compuesto de
10 la presente invención, mezclados con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un vehículo o diluyente.

15 Un compuesto de la presente invención se puede administrar por cualquier vía convencional, por ejemplo enteralmente, por ejemplo incluyendo la administración nasal, bucal, rectal, oral; parenteralmente, por ejemplo incluyendo la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea; ó tópicamente, por ejemplo incluyendo la administración epicutánea, intranasal, intratraqueal; por ejemplo en la forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, cápsulas, soluciones o suspensiones inyectables, por ejemplo en la forma de ampollitas, frascos, en la forma de ungüentos, cremas geles, pastas,
20 polvo de inhalador, espumas, tinturas, barras labiales, go-

tas, rocíos, por ejemplo, o en la forma de supositorios.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, o en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato. Los compuestos de la presente invención en la forma de una sal, exhiben el mismo orden de actividad que los compuestos de la presente invención en forma libre; opcionalmente en la forma de un solvato.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento farmacéutico de acuerdo con la presente invención, solo o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos diferentes. Estos otros agentes farmacéuticamente activos incluyen, por ejemplo, retinoides, por ejemplo ácido retinoico, tal como isotretinoína; tretinoína (Roche); adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico); anticonceptivos orales, por ejemplo 19-nor-17a-pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17-diol, 6-clor-17-hidroxi-1a,2a-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona, tal como Diane® (Schering), antibacterianos, tales como eritromicinas, incluyendo eritromicina A, azitromicina, claritromicina, roxitromicina; tetraciclinas, antibióticos de lincosamida, tales como clindamicina (metil 7-clor-6,7,8-tridesoxi-6-(trans-1-metil-4-propil-L-2-pirrolidin-carboxamido)-1-tio-L-treo-a-D-galacto-octopiranosida), ácido azelaico (ácido nonanodiónico), nadifloxacina; dapsona, peróxido de benzoílo; querato-

líticos, tales como ácido salicílico; agentes anti-inflamatorios, tales como corticosteroides, pimecrolimus; inhibidores de 5 α -reductasa esteroideal.

Para el tratamiento de cáncer de mama y endometrial, otros agentes farmacéuticamente activos incluyen inhibidores de aromatasa, tales como anastrozol, letrozol, exemestano.

Las combinaciones incluyen:

- combinaciones fijas, en donde dos o más agentes farmacéuticamente activos están en la misma composición farmacéutica,

- estuches, en donde dos o más agentes farmacéuticamente activos en composiciones separadas, se venden en el mismo paquete, por ejemplo con instrucciones para su co-administración; y

- combinaciones libres, en donde los agentes farmacéuticamente activos se empacan por separado, pero se dan instrucciones para su administración simultánea o en secuencia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención en asociación con cuando menos un excipiente farmacéutico, por ejemplo un vehículo y/o diluyente apropiado, por ejemplo incluyendo rellenos, aglutinantes, desintegradores, acondicionadores de flujo, lubricantes, azú-

cares y edulcorantes, fragancias, conservadores, estabilizantes, agentes humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica, reguladores.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, la cual comprende además otro agente farmacéuticamente activo.

10 Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar de acuerdo con, por ejemplo de una manera análoga a, un método convencional, por ejemplo mediante procesos de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución, o liofilización.

15 En el siguiente ejemplo, las referencias a la temperatura están en grados Centígrados, y no están corregidas. La resonancia magnética nuclear-¹H (¹H-RMN) se lleva a cabo en CDCl₃ si no se indica de otra manera.

Se emplean las siguientes abreviaturas:

p.f.:	punto de fusión
EtAc:	acetato de etilo
BOC:	terbutiloxicarbonilo
20 DMF:	N,N-dimetilformamida
TA:	temperatura ambiente
DMSO:	sulfóxido de dimetilo

Ejemplo 1.

25 **N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperidi-**

nil]-amino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida.

A) Terbutiléster del ácido 4-[N-(aminosulfonil)-bencilamino]-piperidin-1-carboxílico.

Una solución de 2.05 gramos de terbutiléster del
5 ácido 4-bencilamino-piperidin-1-carboxílico y 3.39 gramos de
sulfamida en 100 mililitros de 1,2-dimetoxi-etano, se pone a
reflujo durante aproximadamente 10 horas. A partir de la mez-
cla obtenida se evapora el solvente, el residuo de la evapo-
ración obtenido se trata con acetato de etilo, y se filtran
10 las partes insolubles. El filtrado obtenido se somete a cro-
matografía sobre gel de sílice. Se obtiene el terbutiléster
del ácido 4-[N-(aminosulfonil)-bencilamino]-piperidin-1-
carboxílico. p.f. 140-142°C. ¹H-RMN (DMSO) δ: 7.30 - 7.41
(s/m, 9+2H), 1.64 (m, 2H), 2.53 - 2.72 (amplia, 2H), 3.71
15 (tt, 1H), 8.83 - 8.96 (amplia, 2H), 4.26 (s, 2H, CH₂), 6.86
(bs, 2H, NH), 7.19 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.36 (d, 1H). ¹³C-
RMN (DMSO) δ: 28.51, 30.13, 43.35, 47.11, 56.52, 79.12,
127.06, 127.48, 128.49, 140.59, 154.156.

**B) N-(1-BOC-4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-tri-
fluorometil-benzamida.**

Se agregan 280 miligramos de di-isopropil-etilamina
y 1.28 mililitros de anhídrido n-propilfosfónico (solución al
50 por ciento en N,N-dimetilformamida) a una solución de 400
25 miligramos de terbutiléster del ácido 4-[N-(aminosulfonil)-

bencilamino]-piperidin-1-carboxílico y 560 miligramos de ácido 3,5-bis-(trifluorometil)benzoico en 15 mililitros de N,N-dimetilformamida. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 4 días a temperatura ambiente, se evapora el solvente, y el residuo de la evaporación se trata con acetato de etilo y se lava con HCl 1 N, una solución saturada de NaHCO₃, y salmuera, y se seca. A partir del residuo seco se evapora el solvente, y el residuo de la evaporación obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene la N-(1-BOC-4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida. ¹H-RMN (DMSO) δ: 1.28 - 1.40 (m, 9+2H), 1.60 (m, 2H), 2.54 - 2.70 (m, 2H), 3.80 - 3.94 (m, 2+1H), 4.55 (s, 2H, CH₂), 7.18 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 12.6 (amplia, 1H, NH).

15

C) N-(4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida en la forma de un clorhidrato.

Una solución de 650 miligramos de N-(1-BOC-4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida en 5 mililitros de CH₂Cl₂, se trata con 60 mililitros de HCl 3 N (gas) en dietiléter. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 12 horas y se evapora el solvente. Se obtiene la N-(4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida en la forma de un clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO) δ: 1.72 - 1.86 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.20

25

- 3.3 (m, 2H), 4.15 (m, 1 H), 4.60 (s, 2H, CH₂), 7.31 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.48 y 8.75 (amplia, 2H, NH).

5 D) N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperidinil]-bencilamino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida.

Se agregan 430 miligramos de 2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida y 430 miligramos de K₂CO₃, a una solución de 570 miligramos de clorhidrato de N-(4-piperidinil-bencilamino)-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida en 15 mililitros de sulfóxido de dimetilo. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 4 horas a 150°C, y se remueve el K₂CO₃ mediante filtración. Se evapora el solvente del filtrado obtenido, y el residuo de la evaporación se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene la N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperidinil]-bencilamino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida.

¹H-RMN (DMSO) δ: 1.60 - 1.76 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.55 (s, 2H, CH₂), 7.14 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.59 (amplia, 1H, NH), 7.68 (d, 1H), 8.08 (amplia, 1H, NH), 8.12 (s, 1H), 8.45 (s, 2H).

25 E) N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperi-

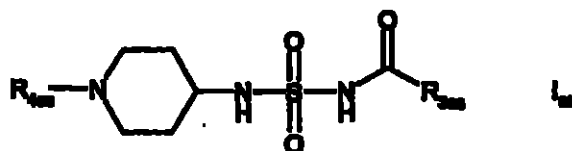
dinil]-amino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida.

830 miligramos de N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperidinil]-bencilamino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida, se disuelven en 20 mililitros de MeOH, y la mezcla obtenida se hidrogena durante aproximadamente 12 horas a 40°C en la presencia de paladio al 10 por ciento sobre carbón. El catalizador se filtra, y el filtrado obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene la N-[[4-[1-(2-aminocarbonil-5-trifluorometil-fenil)]-piperidinil]-amino]-sulfonil-3,5-bis-trifluorometil-benzamida. p.f. 192-195°C. ¹H-RMN (DMSO) δ: 1.58 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.11 - 3.21 (m, 3H), 5.8 (amplia, 1H, NH), 7.32 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.69 (amplia, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (amplia, 1H), 8.48 (s, 2H).

15

De una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen los compuestos de la fórmula:

20



en donde R₃₅₅ y R₄₅₅ son como se definen en la Tabla 1, con un punto de fusión como se define en la Tabla 1:

25

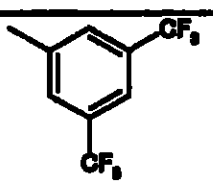
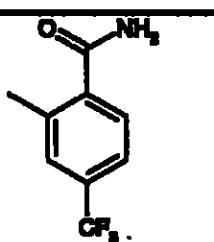
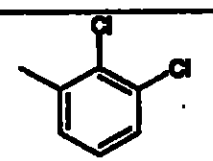
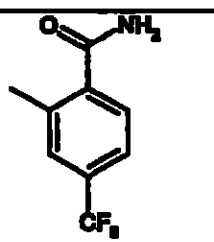
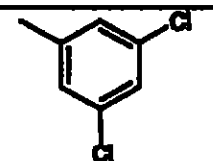
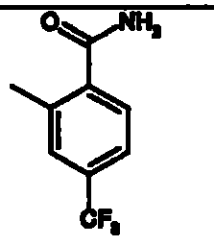
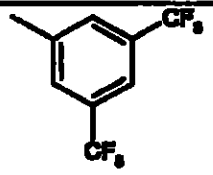
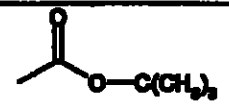
TABLA 1

TABLA 1

5

10

15

Ejemplo	R _{am}	R _{am}	p.f.
1			182-188°
2			215-220°
3			148-152°
4			180° descompo- sición

20

Ejemplo 5.

N-BOC-piperazinamida del ácido 3-5-bis(trifluorometil)benzoil-sulfámico.

A) N-BOC-piperazin-N'-sulfamato.

25

Se agregan 612 miligramos de cloruro de amidosulfonylo en 20 mililitros de CH₂Cl₂, a una solución de 1 gramo de

BOC-piperazina y 1.085 gramos de trietilamina. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 6 horas a 0°C, y se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el solvente de la mezcla obtenida, el residuo de la evaporación obtenido se disuelve en acetato de etilo, se lava con H₂O, se seca y se concentra. El residuo de la concentración obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice. Se obtiene el N-BOC-piperazin-N'-sulfamato en una forma cristalina. p.f. 167-171°C.

10

B) N-BOC-piperazinamida del ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoil-sulfámico.

A una solución de 195 miligramos de N-BOC-piperazin-N'-sulfamato y 148 miligramos de trietilamina, se le agregan 406 miligramos de cloruro de 3,5-bis-(trifluorometil)benzoilo en 50 mililitros de CH₂Cl₂. La mezcla obtenida se agita durante aproximadamente 20 horas a temperatura ambiente, se evapora el solvente, el residuo de la evaporación obtenido se disuelve en acetato de etilo, se lava con H₂O, se seca y se concentra. El residuo de la concentración obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice.

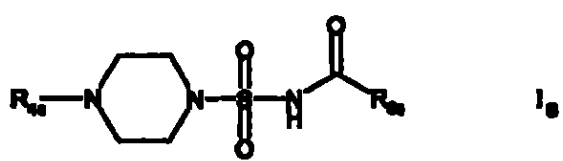
20

Se obtiene la N-BOC-piperazinamida del ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoil-sulfámico en una forma cristalina. p.f. 185-190°C. ¹H-RMN δ: 1.4 (s, 9H, BOC), 3.0 - 3.2 (m, 4H), 3.3 - 3.5 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.28 (s, 2H).

25

De una manera análoga al método descrito en el Ejemplo 5, pero utilizando materiales de partida apropiados, se obtienen compuestos de la fórmula:

5



10 en donde R₃ y R₄ se definen en la Tabla 2, con el punto de fusión estipulado en la Tabla 2:

TABLA 2

15

20

25

Ejemplo	R ₃	R ₄	p.f.
5			185-190°
6			172-176°
7			200-203°

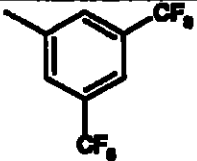
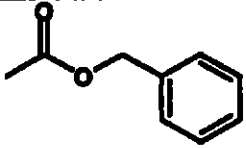
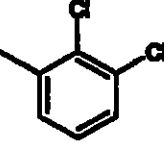
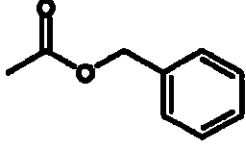
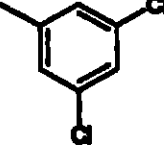
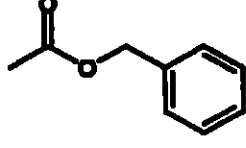
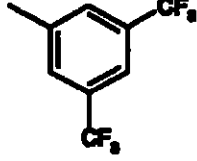
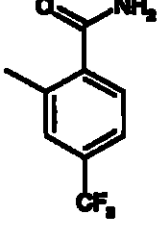
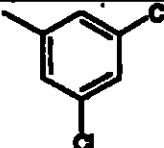
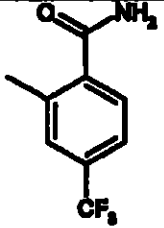
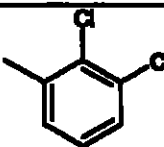
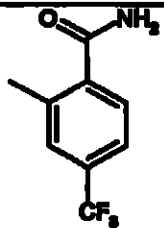
5

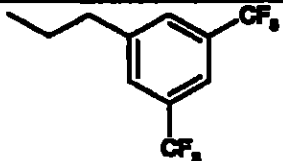
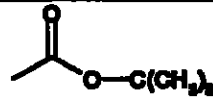
10

15

20

25

Ejemplo	R ₁	R ₂	p.f. ...
8			208-211°
9			63-67°
10			208-208°
11			198-197°
12			183-197°
13			154-157°

Ejemplo	R ₁	R ₂	p.f.
14			188-189°

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en donde cualquiera de:

- R₁ y R₂, junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, son piperazinilo, en donde el segundo átomo de nitrógeno está sustituido por alcóxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, o por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono), cuyo arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) está sustituido por uno o más de halógeno, haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo CF₃, ó aminocarbonilo;

15 ó

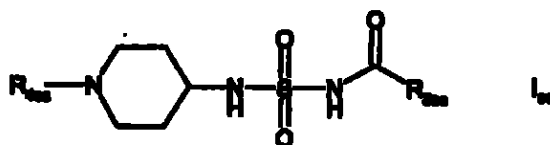
- R₁ es hidrógeno y R₂ es piperidinilo, unido por medio de un átomo de carbono del anillo de piperidinilo, en donde el átomo de nitrógeno está sustituido por alcóxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, o por arilo (de 6 a 18 átomos de carbono), y

20 R₃ es arilo (de 6 a 18 átomos de carbono) ó arilo (de 6 a 18 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), cuyo arilo está sustituido por uno o más de halógeno, aminocarbonilo, ó haloalquilo (de 1 a 6 átomos de carbono).

25

2. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula:

5

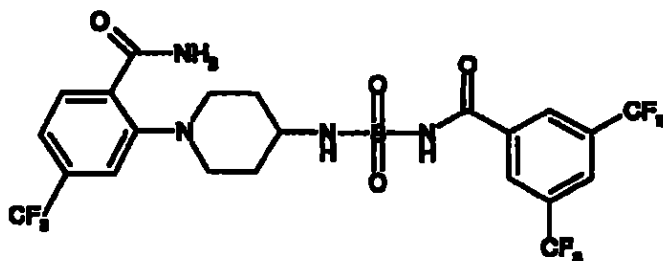


en donde:

- a. R_{3ss} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4ss} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- 10 b. R_{3ss} es 2,3-diclorofenilo, R_{4ss} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- c. R_{3ss} es 3,5-diclorofenilo, R_{4ss} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo, y
- d. R_{3ss} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4ss} es
- 15 terbutoxicarbonilo.

3. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, el cual es un compuesto de la fórmula:

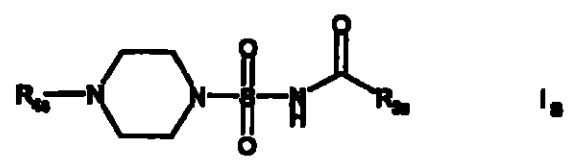
20



4. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste en los compuestos de la

25

fórmula:



5 en donde:

- a. R_{3s} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4s} es terbutoxicarbonilo,
- b. R_{3s} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4s} es terbutoxi-carbonilo,
- 10 c. R_{3s} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4s} es terbutoxi-carbonilo,
- d. R_{3s} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4s} es benciloxicarbonilo,
- e. R_{3s} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4s} es benciloxi-
- 15 carbonilo,
- f. R_{3s} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4s} es benciloxi-carbonilo,
- g. R_{3s} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4s} es benciloxi-carbonilo,
- 20 h. R_{3s} es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, y R_{4s} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- i. R_{3s} es 3,5-diclorofenilo, y R_{4s} es 2-aminocarbonil-5-trifluorometilfenilo,
- j. R_{3s} es 2,3-diclorofenilo, y R_{4s} es 2-amino-
- 25 carbonil-5-trifluorometilfenilo, y

k. R_{3s} es 2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etilo, y R_{4s} es terbutoxicarbonilo.

5 5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la forma de una sal.

6. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de desórdenes mediados por la acción de la sulfatasa esteroideal.

10 7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse como un producto farmacéutico.

8. Un método para el tratamiento de desórdenes mediados por la acción de la sulfatasa esteroideal, cuyo tratamiento comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con cuando menos un excipiente farmacéutico.

20 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, la cual comprende además otro agente farmacéuticamente activo.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 3 / 0 3 2 1 4

International Application No.

(27.03.2003)

International Filing Date

27 MAR 2003

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32431A/32740/N

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Sulfamic acid amides	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Sheet No. ...2...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LEHR, Philipp Technikerstrasse 30/18 2340 Moedling AT	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATION OF STATES Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☐ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| ☒ NI Nicaragua | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III

Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

(ii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 28 March 2002 (28.03.02)	0207500.0	GB		
item (2) 4 November 2002 (04.11.02)	0225879.0	GB		
item (3)				
item (4)				
item (5)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:				
☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box				
* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
.....				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):				
ISA /				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)		
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING																																				
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets : request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 21 claims : 3 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 31 sequence listings : tables related thereto : (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 31 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listings (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listings: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(i) and/or 10(ii), in right column)																																				
This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table border="0"> <tr> <td>1. ☒ fee calculation sheet</td> <td>: 1</td> </tr> <tr> <td>2. ☒ original separate power of attorney</td> <td>: 1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171</td> <td>: 2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), + (2)</td> <td>: 2</td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>11. ☐ other (specify):</td> <td>:</td> </tr> </table>			1. ☒ fee calculation sheet	: 1	2. ☒ original separate power of attorney	: 1	3. ☐ original general power of attorney	:	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171	: 2	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), + (2)	: 2	7. ☐ translation of international application into (language):	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	11. ☐ other (specify):	:
1. ☒ fee calculation sheet	: 1																																			
2. ☒ original separate power of attorney	: 1																																			
3. ☐ original general power of attorney	:																																			
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 46171	: 2																																			
5. ☐ statement explaining lack of signature	:																																			
6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1), + (2)	: 2																																			
7. ☐ translation of international application into (language):	:																																			
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:																																			
9. ☐ sequence listings in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:																																			
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	:																																			
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																			
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings mentioned in left column	:																																			
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings (indicate type and number of carriers)	:																																			
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:																																			
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	:																																			
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:																																			
11. ☐ other (specify):	:																																			
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																			
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request). In the name of the applicant The representative 14.03.2003 GROS, Florent AV 36671 + 46171																																				

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	(27.03.03) 27 MAR 2003
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003) ✓

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082842 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 295/26, 211/58, A61K 31/4468, 31/495, A61P 17/10 (74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP03/03214 ✓ (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 27 March 2003 (27.03.2003) ✓
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0207500.0 ✓ 28 March 2002 (28.03.2002) ✓ GB (84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). 0225679.0 ✓ 4 November 2002 (04.11.2002) ✓ GB ✓
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH). Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): LEHR, Philipp [DE/AT]; Technikerstrasse 30/18, A-2340 Moedling (AT). For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PIPERAZINYL- OR PIPERIDINYLAMINE-SULFAMIC ACID AMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE

(57) Abstract: Piperaziny- or piperidinylamine-sulfamic acid amides and their use for the manufacture of a medicament in diseases mediated by the action of steroid sulfatase.

WO 03/082842 A1

30.09.2003⁴
4 -32431A/32740/NFI 8008
Isolde Lettenbichler

OFFACT
PCT
EP03/03214

Corporate Intellectual Property

30. Juli 2003

54

APPL. M/D F/L PS Copy: 1

PCT

PA-Sachf 55
L

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 30/07/2003	
Applicant's or agent's file reference 4 -32431A/32740/N	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 03/ 03214	International filing date (day/month/year) 27/03/2003
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Laura Fernández Gómez

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 206(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32431A/32740/N	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/ 03214	International filing date (day/month/year) 27/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/03/2002
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PIPERAZINYL- OR PIPERIDINYLAMINE-SULFAMIC ACID AMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03214

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/26 C07D211/58 A61K31/4468 A61K31/495 A61P17/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 089 089 A (DUPHAR INT RES) 21 September 1983 (1983-09-21) the whole document	1-10
A	PUROHIT A ET AL: "RECENT ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF STEROID SULPHATASE INHIBITORS" JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 69, no. 1/6, 1999, pages 227-238, XP000852540 ISSN: 0960-0760 the whole document	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2003

Date of mailing of the international search report

30/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gregoire, A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	POIRIER D ET AL: "Steroid sulfatase inhibitors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, no. 8, 1999, pages 1083-1099, XP002227999 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-10

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4-32431A/32740	
International application No. PCT/EP 03/03214	International filing date (day/month/year) 27 March 2003 (27.03.03)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 28 March 2002 (28.03.02)	
Title of invention PIPERAZINYL- OR PIPERIDINYLAMINE-SULFAMIC ACID AMIDES AS INHIBITORS OF STEROID SULFATASE	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LEHR Philipp Technikerstrasse 30/18 2340 Moedling AT	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: AT
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

62
63

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 03/03214

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☒ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



30.09.2003

GROS, Florent AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
MODELO DE UTILIDAD	()	() ✓
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	() ✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	() ✓
- Descripción de la invención.	()	() ✓
- Dibujos de serenos pertinentes.	()	() ✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	() ✓

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

66 67



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Número : 17398
Fecha : 16/04/1997
Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA
Ciudad : 3 BASILEA
Represent: S Sustituir : S Desistir : S
No. Radicación : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

70

68

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2727

2020
Bogotá D C .

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS AG

Oficio N° **CG340**

ASUNTO:

Radicación N°	04-96497
Solicitud internacional	PCT/EP03/03214
Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
08 OCT. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia