

121 48

53790

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Radicacion : 02108566 00000002

Folios: 48

Fecha (AMD): 2003-06-11 16:35:53

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: **Expediente No. 02108566**

Solicitud de patente PCT fase nacional

Titular: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, vecino de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, obrando como apoderado en este negocio, digo a usted que acompaño al presente memorial, para que sean agregados al expediente de la referencia los siguientes documentos:

1. Copia certificada de la solicitud de patente No. 100 27 887.6 presentada en Alemania el 31 de mayo de 2000, con la carátula y Reivindicaciones traducidas al castellano, la cual ha servido de base para la Reivindicación de Prioridad de la solicitud de patente PCT/EP01/05169.
2. Los documentos de cesión otorgados por los inventores al solicitante de la patente, debidamente traducidos y legalizados.
3. El recibo de tasas No. 39,508 correspondiente a la Reivindicación de Prioridad.

Señor Superintendente,



GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

C.C. No. 2.878.023 de Bogotá

T.P. No. 5903

222

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02108566 00000002 Folios: 48
Fecha (AMD): 2003-06-11 16:35:53
Trabite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 39,508
FECHA : JUNIO 6 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	16631303	06/06/2003	1,224,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
		TOTAL :	\$ 112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

Ref. 13780

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 27 887.6
Anmeldetag: 31. Mai 2000
Anmelder/Inhaber: Jenapharm GmbH & Co KG,
Jena/DE
Bezeichnung: Verbindungen mit einer Sulfonamid-
gruppe und diese Verbindungen ent-
haltende pharmazeutische Zusammen-
setzungen
IPC: A 61 K 31/565

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. Januar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

72/124

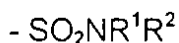
Verbindungen mit einer Sulfonamidgruppe und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Prodrug und/oder Träger die Aufnahme eines Wirkstoffs in die Erythrozyten und/oder die Bindung eines Wirkstoffs an die Erythrozyten ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist, Wirkstoffe, wie körpereigene Substanzen, Naturstoffe und synthetische Substanzen mit therapeutisch wertvollen Eigenschaften mit hohem „first pass“ Effekt sinnvoll oral verfügbar zu machen bzw. bezüglich oraler Aktivität entscheidend zu verbessern.

Dieses Ziel wird erreicht, indem man eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe, sozusagen als „Anker“, in den Wirkstoff einbaut, der die Aufnahme in bzw. die Bindung an die Erythrozyten ermöglicht.

Das heißt, die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Prodrug und/oder Träger die Aufnahme eines Wirkstoffs in die Erythrozyten und/oder die Bindung eines Wirkstoffs an die Erythrozyten ermöglichen, wobei die Aufnahme der Verbindungen in und/oder die Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten durch eine Gruppe



ermöglicht wird, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Cyanogruppe oder eine Hydroxygruppe bedeuten.

Bevorzugt bedeutet einer der Reste R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom, besonders bevorzugt bedeuten beide Reste R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom.

Die N-mono-substituierten bzw. N,N-disubstituierten Verbindungen der Erfindung können einen oder zwei N-Alkyl-, N-Alkenyl-, N-Cycloalkyl-, N-Acyl- oder N-Arylsubstituenten aufweisen, die jeweils vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome aufweisen. R^1 und/oder R^2 bedeuten insbesondere eine Alkyl- oder Acylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele sind eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder iso-Propylgruppe bzw. die entsprechenden Acylderivate. Beispiele für eine Arylgruppe sind eine Phenyl-

bzw. eine Tolygruppe. Beispiele für eine Cycloalkylgruppe sind eine Cyclopentyl- oder eine Cyclohexylgruppe.

Es gibt Hinweise darauf, daß bei oraler Verabreichung die beiden Reste R^1 und R^2 , wenn sie verschieden von einem Wasserstoffatom sind, abgespalten und durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden, so daß in diesem Fall nicht die Gruppe $-SO_2NR^1R^2$, sondern die Gruppe $-SO_2NH_2$ für die Aufnahme in bzw. Bindung an die Erythrozyten sorgt. Figur 1 ist ein Diagramm, das die unterschiedliche Aktivitätsverteilung für Tritium um ^{14}C auf Erythrozyten und Plasma nach oraler Applikation von 17 β -Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-(N-acetyl)sulfamat (J1045, ^{14}C -markierter Acylsubstituent und ^3H -markiertes Steroidgerüst) zeigt. Wie aus der Abbildung ersichtlich, ist der ^{14}C -markierte Acylsubstituent des Sulfamatrestes nach oraler Applikation im Blut nicht mehr vorhanden. Ferner belegen die Daten, daß erfindungsgemäße Substanzen im Erythrozyten-Kompartiment gegenüber dem Plasma angereichert werden.

Die erfindungsgemäß bevorzugte Sulfonamidgruppe kann also auch erst im Körper aus N-monosubstituierten bzw. N,N-disubstituierten Sulfonamidgruppen, beispielsweise N-Acylsulfonamiden, gebildet werden.

Erfindungsgemäß wird unter Prodrug (Pro-Pharmakon) ein selbst biologisch weitgehend inaktiver Arzneistoff verstanden, der erst im Körper zum eigentlichen Wirkstoff umgesetzt wird. Das Prodrug kann zusätzlich zu den Wirkungen des Wirkstoffs weitere pharmakologische Wirkungen aufweisen. Wenn diese Wirkungen *überwiegend* oder *ganz* die Therapie-relevanten Wirkungen sind, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in Grenzfällen selbst auch als Wirkstoff und nicht nur als Prodrug zu betrachten („Träger“).

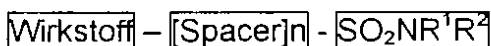
Die Aufnahme der Verbindungen in und/oder die Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten erfolgt über Hämoglobin, Membranproteine und/oder Carboanhydrase, das heißt, die Carboanhydrase I (hCAI) und II (hCAII).

Durch die Aufnahme der Verbindungen in die Erythrozyten und/oder durch die Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten wird ein Depot des Wirkstoffs in den Erythrozyten gebildet, wobei ein wesentlicher Teil des Wirkstoffs im Körper in Erythrozyten vorliegt.

Erfindungsgemäß wird unter dem Begriff „Depotbildung“ verstanden, daß die Verbindung (bzw. der Wirkstoff) in den Erythrozyten um den Faktor 10 bis 1000, vorzugsweise 20 bis 1000, besonders bevorzugt 30 bis 1000, über Plasmaspiegel angereichert ist, wobei der Faktor nach Trennung von Erythrozyten und Plasma durch Zentrifugation und die Ermittlung der Konzentration der erfindungsgemäßen Substanz in Erythrozyten und Plasma bestimmt wird. Für Estradiolsulfamat (J995) wurde gefunden, daß der oben genannte Faktor zu beliebigen Zeitpunkten 98:2 beträgt.

Grundsätzlich kann es sich bei den Verbindungen um Verbindungen handeln, die in den Erythrozyten ihre Wirkung entfalten. Bevorzugt verhindern die Verbindungen und/oder der in den Verbindungen enthaltene Wirkstoff in diesem Fall den Parasitenbefall der Erythrozyten, der beispielsweise bei der Malaria ein wesentlicher Aspekt der Krankheit ist.

Die Verbindungen weisen vorzugsweise die folgende Struktur auf:



wobei n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet, R^1 und R^2 die vorstehend gegebene Bedeutung haben und der Wirkstoff in seiner freien Form mindestens eine funktionelle Gruppe aufweist, wobei bevorzugt mindestens einer der Reste R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet und besonders bevorzugt beide ein Wasserstoffatom bedeuten.

Wenn die Verbindungen als Prodrug wirken, wird die therapeutisch erwünschte Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung, des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffs und/oder seiner Metabolite erhalten. Für J995 wurde gefunden, daß diese Verbindung in den Erythrozyten stabil ist, und erst im Plasma oder in Geweben die Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Prodrug erfolgt.

Wenn n 0 ist, ist die funktionelle Gruppe bevorzugt eine Gruppe $-\text{OH}$, die mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet, eine Gruppe $=\text{O}$, die in eine Gruppe $=\text{N}-\text{OH}$ bzw. $=\text{N}-\text{NH}_2$ überführt wird und mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ bzw. $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet,

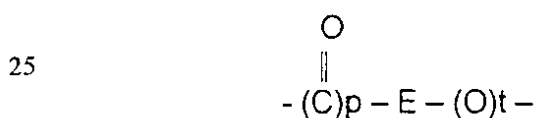
eine Gruppe – NHR, die mit der Gruppe - SO₂NH₂ eine Gruppe - NR - SO₂NH₂ bildet, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist oder NR Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist, wie dies beispielsweise bei Melatonin oder einigen der aufgeführten Anti-Malariamittel der Fall

5 ist, oder

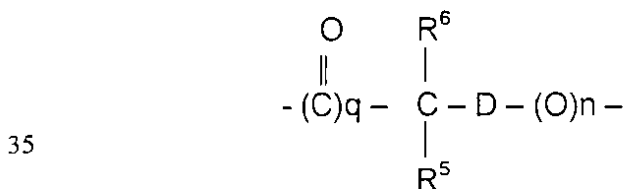
eine Gruppe – SH ist, die mit der Gruppe - SO₂NH₂ eine Gruppe - S - SO₂NH₂ bildet.

Wenn n 1 ist, ist die funktionelle Gruppe bevorzugt eine Gruppe – COOH oder eine von dieser Gruppe abgeleitete Gruppe, wie eine Estergruppe, die zusammen mit dem
 10 Spacer und mit der Gruppe - SO₂NH₂ eine Gruppe – C(O) - Spacer - SO₂NH₂ bildet, wobei der Spacer in diesem Fall eine Gruppe – A – B – (O)_s – ist, wobei s eine Zahl 0 oder 1 ist, A für S, O oder NR³ steht, wobei R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Acylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist, und B aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer
 15 Alkylenarylengruppe oder einer Alkylenarylenalkylengruppe ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind.

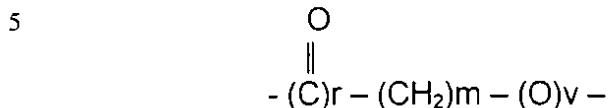
Wenn n 1 ist, ist die funktionelle Gruppe ferner bevorzugt eine Gruppe – YH, die zusammen mit dem Spacer und mit der Gruppe - SO₂NH₂ eine Gruppe – Y - Spacer -
 20 SO₂NH₂ bildet, wobei Y für S, O oder NR⁴ steht, wobei R⁴ ein Wasserstoffatom, ein Acyl-, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist oder NR⁴ Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist, wobei der Spacer eine Gruppe



ist, wobei t und p eine Zahl 0 oder 1 sind und E aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe oder einer Alkylenarylenalkylengruppe
 30 ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind, oder, wobei der Spacer eine Gruppe



bedeutet, wobei n und q eine Zahl 0 oder 1 sind, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeuten und D eine Arylengruppe, insbesondere eine Phenylengruppe, bedeutet, oder wobei der Spacer eine Gruppe



bedeutet, wobei r und v eine Zahl 0 oder 1 sind und m eine Zahl von 1 bis 15 bedeutet.

10

Die Struktur der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde aus Gründen der Einfachheit anhand der Gruppe – SO₂NH₂ erläutert. Das für die Gruppe – SO₂NH₂ Gesagte gilt entsprechend für die Gruppe – SO₂NR¹R².

15 Der Wirkstoff kann grundsätzlich jeder Wirkstoff sein, der mindestens eine der vorstehend genannten funktionellen Gruppen aufweist und mittels dieser, gegebenenfalls über einen Spacer, an die Gruppe – SO₂NR¹R² gebunden ist.

Der Wirkstoff wird bevorzugt aus Androgenen, Anabolika, Antiandrogenen, Estrogenen, Gestagenen, Glucocorticoiden, Amöbiziden, Anti-Diuretika, Antigonatropinen, Ulcus-Therapeutika, Neuropharmaka, Dopaminrezeptorantagonisten, Dopamin, Apomorphin, Melatonin und Peptiden, wie GnRH (Gonotropin Releasing Hormone) und anderen hypothalamisch, regulatorisch aktiven Peptiden, ausgewählt.

25 Bevorzugt ist der Wirkstoff ein Androgen, wie Testosteron, wobei die funktionelle Gruppe die 17-Hydroxygruppe oder die 3-Carbonylgruppe des Androgens ist.

Bevorzugt ist der Wirkstoff ein Estrogen, wie Estradiol, Estriol oder Estron, wobei die funktionelle Gruppe eine 3-, 16- oder 17-Hydroxygruppe oder 17-Carbonylgruppe ist.

30

Bevorzugt ist der Wirkstoff ein Gestagen, wie Norethisteron, Dienogest, Drospirenon oder Levonorgestrel, wobei die funktionelle Gruppe eine 17-Hydroxygruppe oder eine 3-Carbonylgruppe ist.

Besonders bevorzugt ist der Wirkstoff ein Anti-Malariamittel, wie Arteether, Artemether, Artesunat, Chloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrethamin, Mefloquin, Proguanil, Chinchonidin, Cinchonin, Hydroxychloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrimethamin sowie Chinin oder ein Chinin-Derivat, wie Chinin-Bisulfat, Chinin-Carbonat, Chinin-Dihydrobromid, Chinin-Dihydrochlorid, Chinin-Ethylcarbonat, Chinin-Format, Chinin-Gluconat, Chinin-Hydroiodid, Chinin-Hydrochlorid, Chinin-Salicylat oder Chinin-Sulfat.

Die Verbindungen (Prodrugs) verleihen den Arzneistoffen zusätzlich zu ihren pharmokodynamischen Eigenschaften die Fähigkeit, sich in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) anzureichern. Dies führt zu folgenden Therapie-relevanten Eigenschaften bzw. Vorteilen:

1. Körpereigene Substanzen, Naturstoffe und synthetische Substanzen mit therapeutisch wertvollen Eigenschaften mit hohem „first pass“ Effekt werden durch die beschriebene Modifikation überhaupt erst sinnvoll oral verfügbar bzw. bezüglich oraler Aktivität entscheidend verbessert. Die Aufnahme der erfindungsgemäßen Substanzen in den Erythrozyten verhindert ihre Extraktion aus dem Blut während der (ersten) Leberpassage und damit ihre Verstoffwechselung und Ausscheidung.
2. Die erfindungsgemäße Modifikation führt zu einer Reduktion unerwünschter Effekte dieser Substanzen in der Leber im Vergleich zur unsubstituierten Ausgangssubstanz.
3. Die Anreicherung in Erythrozyten um ein Vielfaches der Plasmakonzentration kann besonders dann eingesetzt werden, wenn die Wirkung im Erythrozyten Ziel der Therapie ist. Dies ist bei Parasitenbefall der Erythrozyten, zum Beispiel bei Malaria der Fall.
4. Fast alle körpereigenen Hormone, Transmitter-Substanzen und viele Wirkstoffe sind in ihrer therapeutischen Anwendbarkeit durch zu rasche Verstoffwechselung und Eliminierung eingeschränkt. Die erfindungsgemäße Modifikation führt über ein in den Erythrozyten entstehendes Depot zu einer entscheidenden Verlängerung der Verweildauer der wirksamen Substanz im Organismus. Das Auftreten sehr hoher Spiegel im Plasma kurz nach der Applikation wird vermieden. Dies ist ein Vorteil, besonders bei allen Substanzen, die Wirkungen im zentralen und peripheren Nervensystem sowie auf Blutgefäße entfalten.

5. Die vorliegende Erfindung beschreibt u.a. Prodrugs. Die Prodrugs werden an die Erythrozyten gebunden. Die therapeutisch erwünschte Wirkung erfolgt durch die (hydrolytische) Freisetzung des Wirkstoffs aus seinem Prodrug.

5 Grundsätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in Verbindung mit transkutaner Applikation, Inhalation oder Injektion einsetzbar. Die Therapie-relevanten Eigenschaften bzw. Vorteile der erfindungsgemäßen Prodrugs kommen jedoch insbesondere bei der oralen Anwendung zum Tragen.

10 Der Erfolg einer Pharmakotherapie hängt naturgemäß von den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften der jeweiligen Therapeutika entscheidend ab. Daneben ist für den Therapieerfolg die Form der Darreichung des Arzneimittels entscheidend. Diese hat entscheidenden Einfluß auf die Anwendbarkeit eines Wirkprinzips durch Arzt oder Patient und die „Compliance“ des Patienten. Es kann als
15 gesichert gelten, daß eine orale Therapieform eine bessere „Compliance“ gewährleistet als jede andere Form der Verabreichung.

Ein Grund für die hohe Akzeptanz der oralen Applikation ist einmal die Einfachheit der Anwendung und die gute Steuerbarkeit einer Therapie. Ein anderer wesentlicher Grund
20 für die überragende „Compliance“ der oralen Applikation dürfte dadurch bedingt sein, daß wir gewohnt sind, Nahrung, Flüssigkeit und Genußmittel durch den Mund aufzunehmen. Andere Applikations-Verfahren können dagegen als Verletzung oder nicht natürlich empfunden werden und sind dadurch besonders im Hinblick auf länger dauernde Therapieformen belastet.

25 Figur 1 zeigt die Verteilung der Gesamt-Radioaktivität von $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J 1045 vs ^3H -J 995 nach einmaliger oraler Verabreichung.

Figur 2 erläutert das erfindungsgemäße Prinzip anhand J995.

30 Figur 3 zeigt die chemische Synthese eines verknüpfbaren Estradiolsulfamats (J1242) und die Immobilisierung dieses Liganden.

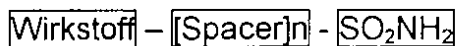
Figuren 4 und 5 zeigen Analysen einer Affinitätschromatographie-Fraktion in Western Blots.

Funktionelle Gruppen

- 5 Die funktionelle Gruppe kann grundsätzlich jede Gruppe sein, über die, gegebenenfalls mittels einem Spacer, eine Gruppe $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ eingeführt werden kann.

Wie bereits vorstehend ausgeführt weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt die folgende Struktur:

10



auf, wobei n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet und der $\boxed{\text{Wirkstoff}}$ in der freien Form eine $\boxed{\text{funktionelle Gruppe}}$ aufweist.

15

Wenn n 0 ist, ist die funktionelle Gruppe bevorzugt

eine Gruppe $-\text{OH}$, die mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{O} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet,

eine Gruppe $=\text{O}$, die in eine Gruppe $=\text{N} - \text{OH}$ bzw. $=\text{N} - \text{NH}_2$ überführt wird und mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $=\text{N} - \text{O} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bzw. $=\text{N} - \text{NH} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet,

- 20 eine Gruppe $-\text{NHR}$, die mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{NR} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet, wobei R ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist oder NR Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist, oder eine Gruppe $-\text{SH}$, die mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{S} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet.

- 25 Wenn 1 ist, kann die funktionelle Gruppe eine Gruppe $-\text{COOH}$ (oder eine davon abgeleitete Gruppe, wie eine Estergruppe sein) sein, die zusammen mit dem Spacer und mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{C}(\text{O}) - \text{Spacer} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet.

- 30 Wenn n 1 ist, kann die funktionelle Gruppe des weiteren eine Gruppe $-\text{YH}$ sein, die zusammen mit dem Spacer und mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ eine Gruppe $-\text{Y} - \text{Spacer} - \text{SO}_2\text{NH}_2$ bildet, wobei Y S, O oder NR^4 bedeutet, wobei R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist oder NR^4 Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist.

132
x32

Wirkstoffe

Der Wirkstoff kann grundsätzlich jeder Wirkstoff sein, der eine funktionelle Gruppe aufweist und mittels dieser, gegebenenfalls über einen Spacer, an die Gruppe -SO₂NR¹R² gebunden werden kann.

5

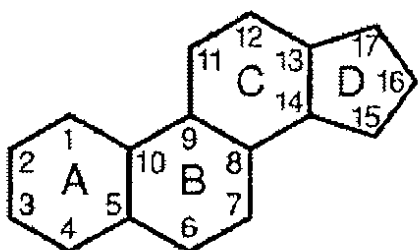
Das erfindungsgemäße Prinzip eignet sich besonders für körpereigene Substanzen, Naturstoffe und synthetische Substanzen mit therapeutisch wertvollen Eigenschaften, die einen hohen „first pass“ Effekt aufweisen. Diese werden durch die beschriebene Modifikation überhaupt erst sinnvoll oral verfügbar bzw. bezüglich oraler Aktivität entscheidend verbessert.

10

Insbesondere eignet sich das erfindungsgemäße Prinzip für folgende Wirkstoffklassen bzw. Wirkstoffe:

15

Hormone, die durch das nachfolgend aufgeführte Grundgerüst beschrieben werden können und mindestens eine funktionelle Gruppe, bevorzugt eine der vorstehend genannten funktionellen Gruppen, im Molekül aufweisen, an die die Gruppe SO₂NR¹R²



10

gekoppelt werden kann.

20

Anabolika bzw. Androgene, die, bevorzugt in 3- oder 17-Stellung, eine Gruppe HO- oder C=O aufweisen, wobei Beispiele für Anabolika Nandrolon, Mentenolon und Trenbolon (funktionelle Gruppe: C=O oder OH) sowie Prasteron sind (funktionelle Gruppe: C=O oder OH) und Beispiele für Androgene Mesterolone, Dehydroepiandrosteron und Testosteron sind (funktionelle Gruppe: C=O oder OH).

25

Antiandrogene, wie Casodex® (funktionelle Gruppe: OH) und Cyproteron bzw. Cyproteron-Acetat (funktionelle Gruppe: OH, C=O).

Gestagene, die, bevorzugt in 3- oder 17-Stellung, eine Gruppe HO- bzw. C=O aufweisen, wobei Beispiele Dienogest, Levonorgestrel, Hydroxyprogesteron, Norethisteron sowie Gestagene, die sich von Ethinylestradiol oder 17 α -Hydroxyprogesteron oder 19-Nortestosteron ableiten (funktionelle Gruppe: 17-OH, 3-C=O), und Drospirenon sind (funktionelle Gruppe: C=O).

Estrogene, die bevorzugt als funktionelle Gruppe eine 3-, 16- oder 17-Hydroxygruppe und/oder 17-Carbonylgruppe aufweisen, wie Estradiol, Estriol oder Estron (funktionelle Gruppe: OH-Gruppe, C=O-Gruppe).

Glucocorticoide, wie Cortison, Dexamethason und Prednisolon (funktionelle Gruppe: OH, C=O).

Amöbizide, wie Metronidazol, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Demecyclin und Tetracyclin (funktionelle Gruppe: OH) sowie Chlorochin (funktionelle Gruppe: NH).

Anti-Diuretika, wie Vasopressin, Desmopressin, Felypressin, Lypressin, Ornipressin und Terlipressin (funktionelle Gruppe: NH).

Antigonadotropine, wie Danazol und Paroxypropion (funktionelle Gruppe: OH).

Ulcus-Therapeutika, wie das Prostaglandin Misoprostol (funktionelle Gruppe: OH).

Dopamin-Receptor-Agonisten, wie Dopexamin, Lisurid und Pergolid (funktionelle Gruppe: OH und/oder NH) sowie Dopamin (funktionelle Gruppe: OH).

Neuropharmaka und Mittel gegen Krebs.

Peptide, wie GnRH und andere hypothalamisch, regulatorisch aktive Peptide

Antimalariamittel, wie Arteether, Artemether, Artemisinin, Artesunat (funktionelle Gruppe: OH, C=O), Chloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrethamin (funktionelle Gruppe: NH), Mefloquin (funktionelle Gruppe: NH, OH), Proguanil (funktionelle Gruppe: C=NH), Chinchonidin, Cinchonin (funktionelle Gruppe: OH), Hydroxychloroquin (funktionelle

Gruppe: OH, NH), Pamaquin, Primaquin, Pyrimethamin (funktionelle Gruppe: NH) sowie Chinin und Chin-Derivate, wie Chinin-Bisulfat, Chinin-Carbonat, Chinin-Dihydrobromid, Chinin-Dihydrochlorid, Chinin-Ethylcarbonat, Chinin-Format, Chinin-Gluconat, Chinin-Hydroiodid, Chinin-Hydrochlorid, Chinin-Salicylat und Chinin-Sulfat (funktionelle Gruppe: OH).

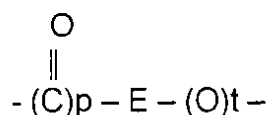
Spacer

Erfindungsgemäß wird unter dem Begriff „Spacer“ eine Kohlenstoffkette und/oder eine oder mehrere Arylgruppen zwischen der Gruppe - SO₂NHR und der funktionellen Gruppe des Wirkstoffs verstanden.

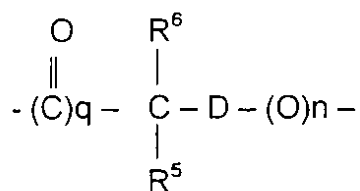
Aus Gründen der Bioverfügbarkeit und des Transports durch die Membranen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise ein Molekulargewicht unter 600 auf.

Wenn die funktionelle Gruppe eine Gruppe - COOH ist, ist der Spacer bevorzugt eine Gruppe - A - B - (O)_s -, wobei s eine Zahl 0 oder 1 ist, A für S, O oder NR³ steht, wobei R³ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder eine Acylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ist, und B aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe oder einer Alkylenarylenalkylengruppe ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind.

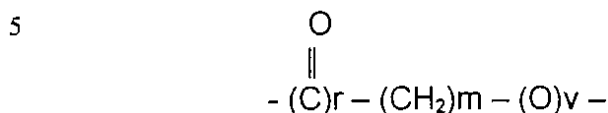
Wenn die funktionelle Gruppe eine Gruppe - YH ist, ist der Spacer bevorzugt eine Gruppe



wobei t und p eine Zahl 0 oder 1 sind und E aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe oder einer Alkylenarylenalkylengruppe ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind, oder eine Gruppe



wobei q und n eine Zahl 0 oder 1 sind, R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe, bevorzugt mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bedeuten und D eine Arylengruppe, insbesondere eine Phenylengruppe, bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann, oder eine Gruppe



wobei r und v eine Zahl 0 oder 1 sind und m eine Zahl von 1 bis 15 bedeutet.

10

Unter Alkylengruppe wird erfindungsgemäß eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 1 (bzw. 2) bis 20, vorzugsweise 1 (bzw. 2) bis 10 Kohlenstoffatomen verstanden, die gegebenenfalls substituiert sein kann. Der oder die Substituenten können aus C₁₋₄-Alkylgruppen, C₁₋₄-Alkoxygruppen, C₁₋₄-Acylgruppen, Halogenatomen, wie einem Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomen, einer Hydroxygruppe oder einer Carbonylgruppe ausgewählt werden. Beispiele für eine Alkylengruppe sind Methylen-, Ethylen-, Propylen-, Butylen, Pentylen-, Hexylen-, Heptylen-, Octylen, Nonylen-, Decylen- und Undecylengruppen, die verzweigt oder unverzweigt sein können und gegebenenfalls mit einem oder mehreren der vorstehend genannten Substituenten substituiert sein können.

20

Der Begriff Alkylengruppe umfaßt erfindungsgemäß auch eine verzweigte oder unverzweigte Alkenylengruppe und Alkynylengruppe mit 2 (bzw. 3) bis 20, vorzugsweise 2 (bzw. 3) bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit den vorstehend genannten Substituenten substituiert sein können. Beispiele für eine Alkenylen- bzw. Alkynylengruppe leiten sich von den vorstehend für die Alkylengruppe gegebenen Beispielen ab, wobei eine oder mehrere Doppel- bzw. Dreifachbindungen (bis zu 4) vorhanden sein können.

25

30 Der Begriff Alkylengruppe umfaßt erfindungsgemäß auch eine Cycloalkylengruppe mit 5 bis 20, vorzugsweise 5 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert sein kann. Beispiele sind eine Cyclopentylen- oder Cyclohexylengruppe.

Unter einer Arylengruppe wird erfindungsgemäß eine Arylengruppe mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen verstanden, die gegebenenfalls substituiert sein kann. Der oder die

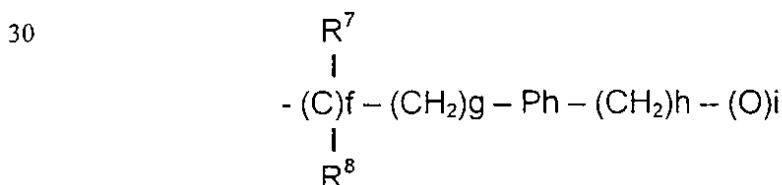
35

Substituenten können aus Halogenatomen, wie einem Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, einer Hydroxygruppe, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer C₁₋₄ Alkoxygruppe Acylgruppe oder einer C₁₋₄-Alkylgruppe ausgewählt werden. Beispiele für eine Arylengruppe sind eine Phenylengruppe, eine Halogenphenylengruppe, eine Hydroxyphenylengruppe oder eine Naphthylengruppe, wobei eine Phenylengruppe bevorzugt ist.

10 Unter einer Arylengruppe wird erfindungsgemäß auch eine Heteroarylengruppe mit 5 bis 20 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei 1 bis 3 Kohlenstoffatome durch ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder ein Stickstoffatom ersetzt sein können. Beispiele für eine Heteroarylengruppe leiten sich von einem Pyridin-, Furan-, Thiophen-, Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazin-, Pyrimidin oder Pyridazinring ab.

15 Unter einer Alkylenarylengruppe wird erfindungsgemäß eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen verstanden, der mit einer Arylengruppe mit 6 bis 19 Kohlenstoffatomen verbunden ist. Für beide Reste gelten mit Ausnahme der Anzahl der Kohlenstoffatome die bereits vorstehend für die Alkylengruppe bzw. Arylengruppe gegebenen Definitionen. Beispiele für eine Alkylenarylengruppe sind eine Benzylidengruppe bzw. eine substituierte Benzylidengruppe, in der eines oder beide Wasserstoffatome der Methylengruppe gegen eine C₁₋₄-Alkylgruppe ausgetauscht sind.

25 Unter einer Alkylenarylenalkylengruppe wird erfindungsgemäß eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen verstanden, die mit einer Arylengruppe mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen verbunden ist, die wiederum mit einer unverzweigten oder verzweigten Alkylengruppe mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen verbunden ist. Für beide Arten von Gruppen gelten mit Ausnahme der Anzahl der Kohlenstoffatome die bereits vorstehend für die Alkylengruppe bzw. Arylengruppe gegebenen Definitionen. Bevorzugt ist eine Gruppe



17
137

wobei f und i eine Zahl 0 oder 1 sind, g und h eine Zahl von 1 bis 5 bedeuten und R^7 und R^8 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten.

Beispiele für eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind eine Methyl-, Ethyl-,
5 Propyl-, iso-Propyl, Butyl- oder tert.-Butylgruppe.

Beispiele für eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind eine Methoxy-,
Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und tert.-Butyloxygruppe.

10 Beispiele für eine C_{1-4} -Acylgruppe sind eine Acetylgruppe, Propionylgruppe oder
Butyrylgruppe.

Unter Halogenatom wird in der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor, Brom- oder
Iodatomen verstanden.

15

Pharmazeutische Zusammensetzungen

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die
mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit pharmazeutisch
verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthalten.

20

Arzneimittel der vorliegenden Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen
Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und den allgemein üblicherweise verwen-
deten Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart in einer geeigneten
Dosierung und in an sich bekannter Weise hergestellt. Bei der bevorzugten oralen
25 Darreichungsform werden vorzugsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln,
Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen auch als Depotform zubereitet.

30

Arzneiformen als Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit
bekannten Hilfsstoffen, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon,
Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine,
Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk erhalten werden. Die Tabletten können
auch aus mehreren Schichten bestehen oder eine Bruchkerbe enthalten.

Weiterhin lassen sich Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titandioxid, oder Zucker bereiten. Die Drageehülle kann dabei auch aus mehreren Schichten
5 bestehen, wobei beispielsweise oben genannte Hilfsstoffe verwendet werden.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zur Verbesserung des Geschmacks mit Stoffen wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker und /oder mit Aromastoffen, wie Vanillin oder Orangenextrakt versetzt werden. Weiterhin
10 können sie mit Suspendierhilfsstoffen, wie Natriumcarboxymethylcellulose, oder Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoesäure, vermischt werden.

Die Bereitung von Kapseln kann durch Mischen des Arzneistoffes mit Trägern wie Milchzucker oder Sorbit erfolgen, die dann in die Kapseln eingebracht werden.
15

Die Herstellung von Suppositorien erfolgt vorzugsweise durch Mischen des Wirkstoffes mit geeigneten Trägermaterialien wie Neutralfetten oder Polyethylenglykolen oder dessen Derivaten.

Aus dem Depoteffekt ergibt sich eine hohe orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, was einerseits sehr niedrige Dosierungen des Sulfamats und andererseits die Anwendung in größeren Intervallen erlaubt.
20

Das heißt, die Dosierungen für die erfindungsgemäßen Verbindungen, wenn Sie als Prodrug eingesetzt werden, können bei oraler Verabreichung sehr viel niedriger liegen als bei Verabreichung des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffs selbst, und der Wirkstoff
25 kann in größeren Intervallen verabreicht werden.

Für J995 wurde beispielsweise gefunden, daß die einzelne Dosierungseinheit 20 – 300 µg Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 1 bis 3 Tagen, 0,5 – 5,0 mg Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 5 bis 10 Tagen oder 2,0 – 20 mg Estrogensulfamat für einen Applikationsabstand von 20 bis 40 Tagen betragen kann.
30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, Wirkstoffe und Spacer, sind kommerziell verfügbar oder können nach in der Literatur bekannten Verfahren hergestellt werden [siehe beispielsweise S. Schwarz et al., Steroids 61 (1996) 710-717; Pharmazie 30 (1975) 17 ff., WO96/05216, WO97/14712, WO93/05064, DE-A-1203042, Appel, 5 Senkpiel, Chem. Ber. 92 (1959) 1102-1104, G. Weiss, G. Schulze, Justus Liebigs Ann. Chem. 729 (1969) 40-51, M. J. Reed et al., Pharm. Sci. (1996) 11-16, U. G. Sahm et. al., Pharm. Sci. (1996) 17-20].

Darstellung der Vorteile des erfindungsgemäßen Prinzips:

10 Estrogensulfamate sind Prodrugs von Estrogenen und zeigen von den Estrogenen unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften nach oraler Verabreichung, vergleichbar Kinetiken die bei transdermaler Verabreichung erreicht werden. Nach oraler Verabreichung wird Estradiolsulfamat vom Magen-Darm-Trakt resorbiert und wird in die Erythrozyten aufgenommen bzw. an die Erythrozyten gebunden. Durch die Aufnahme in 15 die Erythrozyten bzw. durch die Bindung an die Erythrozyten wird die Extraktion des Sulfamats aus dem Blut während der (ersten) Leberpassage und damit seine Verstoffwechselung und Ausscheidung verhindert, wodurch das Estradiolsulfamat u. a. eine reduzierte hepatische Estrogenität zeigt. Das Estradiolsulfamat wird in den Erythrozyten um ein Vielfaches (Faktor: 98:2) der Plasmakonzentration angereichert, 20 wobei ein Depot des Estradiolsulfamats entsteht, das die langsame Freisetzung des Estradiolsulfamats in peripheren Geweben und Zielgeweben ermöglicht (siehe Figur 2). Dies ermöglicht eine Verlängerung der Verweildauer des Estradiolsulfamats im Organismus und das Auftreten sehr hoher Spiegel im Plasma wird vermieden.

25 Kennzeichnend für das Estradiolsulfamat sind folglich:

- (a) Aufnahme des Prodrugs in bzw. Bindung des Prodrugs an die Erythrozyten und
- (b) Anreicherung des Prodrugs in den Erythrozyten um ein Vielfaches der Plasmakonzentration (Depoteffekt)
- (c) langsame Freisetzung des Wirkstoffs aus dem Depot.

30 Daraus ergeben sich die folgenden Vorteile:

- Sehr gleichmäßige und lang anhaltende Wirkstoffspiegel im Blut aufgrund des Depoteffekts,

- hohe orale Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs, was einerseits sehr niedrige Dosierungen des Sulfamats und andererseits die Anwendung in größeren Intervallen erlaubt,
- Verringerung der individuellen Variation von Blutspiegeln sowie
- 5 - Verringerung der hepatischen estrogenen Wirkung.

Identifizierung des spezifischen Trägerproteins für Estradiolsulfamat in Erythrozyten

10 In Figur 3 ist die chemische Synthese eines verknüpfbaren Estradiolsulfamats (J1242) gezeigt, die in S. Schwarz et al., Steroids 64 (1999) 460-471 beschrieben ist.

15 Nach Immobilisierung des Estradiolsulfamatderivates auf dem Säulenmaterial (E-AH-Sepharose) wurden Proteine von Erythrozyten-Lysaten auf der Säule getrennt. Das Protein, das für die Bindung des Estradiolsulfamats in Erythrozyten verantwortlich ist, wurde auf der Oberfläche der Affinitätschromatographiesäule adsorbiert. Nach Waschen und Elution des auf der Säule zurückgebliebenen Proteins mit einem Acetatpuffer wurde das Eluat unter Verwendung der „Western Plot Technique“ analysiert (siehe Figuren 4 und 5).

20 Als Ergebnis wurde gefunden, daß das Estradiolsulfamat in Erythrozyten an die Carboanhydrase II (hCA II) bindet. Die Affinitätschromatographie zeigt, daß Proteinbestandteile der Erythrozyten spezifisch gebunden werden, wobei dieses Ergebnis die Bindung von Estradiolsulfamat und von erfindungsgemäßen Substanzen an weitere Proteine in Erythrozyten nicht ausschließt, wenn die Affinität dieser Proteine zu J1242 hinter der hCA II zurückbleibt.

Patentansprüche

1. Verbindung, die als Prodrug und/oder Träger die Aufnahme eines Wirkstoffs in die Erythrozyten und/oder die Bindung eines Wirkstoffs an die Erythrozyten ermöglicht, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufnahme der Verbindung in und/oder die Bindung der Verbindung an die Erythrozyten durch eine Gruppe



ermöglicht wird, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen Acylrest, einen Alkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Arylrest, eine Cyano-
gruppe oder eine Hydroxygruppe.

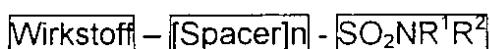
2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei die Aufnahme der Verbindung in und/oder die Bindung der Verbindung an die Erythrozyten über Hämoglobin, Membranproteine und/oder Carboanhydrase erfolgt.

3. Verbindung nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei durch die Aufnahme der Verbindung in und/oder durch die Bindung der Verbindung an die Erythrozyten ein Depot des Wirkstoffs in den Erythrozyten gebildet wird, wobei ein wesentlicher Teil des Wirkstoffs im Körper in Erythrozyten vorliegt.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei die Verbindung in den Erythrozyten um den Faktor 10 bis 1000 über Plasmaspiegel angereichert ist.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei es sich bei der Verbindung um eine Verbindung handelt, die in den Erythrozyten ihre Wirkung entfaltet.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung ein Prodrug ist, das die folgende Struktur aufweist:



wobei n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben und der $\boxed{\text{Wirkstoff}}$ in seiner freien Form eine $\boxed{\text{funktionelle Gruppe}}$ aufweist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei einer der Reste R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom bedeuten.

8. Verbindung nach Anspruch 7, wobei R^1 und R^2 ein Wasserstoffatom bedeuten.

5

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei die Verbindung und/oder der in der Verbindung enthaltene Wirkstoff den Parasitenbefall der Erythrozyten verhindert.



10

10. Verbindung nach Anspruch 9, wobei der Wirkstoff ein Anti-Malariamittel, wie Arteether, Artemether, Artesunat, Chloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrethamin, Mefloquin, Proguanil, Chinchonidin, Cinchonin, Hydroxychloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrimethamin, Chinin oder ein Chinin-Derivat, wie Chinin-Bisulfat, Chinin-Carbonat, Chinin-Dihydrobromid, Chinin-Dihydrochlorid, Chinin-Ethylcarbonat, Chinin-Format, Chinin-Gluconat, Chinin-Hydroiodid, Chinin-Hydrochlorid, Chinin-Salicylat oder Chinin-Sulfat, ist.

15

11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die therapeutisch erwünschte Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung, des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffs und/oder seiner Metabolite erfolgt.

20



12. Verbindung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, wobei $n = 0$ ist und die funktionelle Gruppe eine Gruppe $-OH$, die mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $-O-SO_2NH_2$ bildet, eine Gruppe $=O$, die in eine Gruppe $=N-OH$ bzw. $=N-NH_2$ überführt wird und mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $=N-O-SO_2NH_2$ bzw. $=N-NH-SO_2NH_2$ bildet,

25

eine Gruppe $-NHR$, die mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $-NR-SO_2NH_2$ bildet, wobei R ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest ist oder NR Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist, oder

30

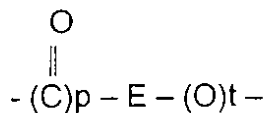
eine Gruppe $-SH$ ist, die mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $-S-SO_2NH_2$ bildet.

13. Verbindung nach Anspruch 6, wobei $n = 1$ ist und die funktionelle Gruppe eine Gruppe $-COOH$ ist, die zusammen mit dem Spacer und mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $-C(O)-\text{Spacer}-SO_2NH_2$ bildet.

14. Verbindung nach Anspruch 11, wobei der Spacer eine Gruppe $-A-B-(O)_s-$ ist, wobei s eine Zahl 0 oder 1 ist, A für S , O oder NR^3 steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest oder ein Acylrest ist, und B aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe, oder einer Alkylenarylenalkylengruppe ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind.

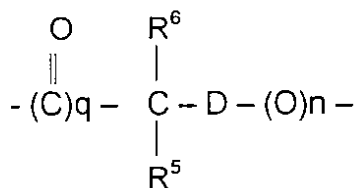
15. Verbindung nach Anspruch 8, wobei $n = 1$ ist und die funktionelle Gruppe eine Gruppe $-YH$ ist, die zusammen mit dem Spacer und mit der Gruppe $-SO_2NH_2$ eine Gruppe $-Y-\text{Spacer}-SO_2NH_2$ bildet, wobei Y für S , O oder NR^4 steht, wobei R^4 ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest oder ein Acylrest ist oder NR^4 Teil eines heterocyclischen Ringsystems ist

16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei der Spacer eine Gruppe



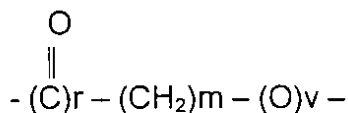
ist, wobei t und p eine Zahl 0 oder 1 sind und E aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe oder einer Alkylenarylenalkylengruppe ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind.

17. Verbindung nach Anspruch 15, wobei der Spacer eine Gruppe



bedeutet, wobei q und n eine Zahl 0 oder 1 sind, R^5 und R^6 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeuten und D eine Arylengruppe, insbesondere eine Phenylengruppe, bedeutet, die gegebenenfalls substituiert sein kann.

18. Verbindung nach Anspruch 13, wobei der Spacer eine Gruppe



bedeutet, wobei r und v eine Zahl 0 oder 1 sind und m eine Zahl von 1 bis 15 bedeutet.

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 16 bis 18, wobei die funktionelle Gruppe eine Gruppe – OH ist.

20. Verbindung nach einem Ansprüche 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 und/oder 20, wobei der Wirkstoff aus Androgenen, Anabolika, Antiandrogenen, Estrogenen, Gestagenen, Glucocorticoiden, Amöbiziden, Anti-Diuretika, Antigona-tropinen, Ulcus-Therapeutika, Neuroparmaka, Dopaminrezeptorantagonisten, Dopamin, Apomorphin, Melatonin und Peptiden, wie GnRH und anderen hypothalamisch, regulatorisch aktiven Peptiden, ausgewählt ist.

21. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Wirkstoff ein Androgen ist und die funktionelle Gruppe die 17-Hydroxygruppe oder die 3-Carbonylgruppe des Androgens ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei das Androgen Testosteron ist.

23. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Wirkstoff ein Estrogen ist und die funktionelle Gruppe eine 3-, 16- oder 17-Hydroxygruppe oder 17-Carbonylgruppe ist.

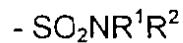
24. Verbindung nach Anspruch 23, wobei der Wirkstoff aus Estradiol, Estriol oder Estron ausgewählt ist.

25. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Wirkstoff ein Gestagen ist und die funktionelle Gruppe eine 17-Hydroxygruppe oder eine 3-Carbonylgruppe ist.

26. Verbindung nach Anspruch 25, wobei der Wirkstoff aus Norethisteron, Dienogest, Drospirenon oder Levonorgestrel ausgewählt ist.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen, die als Prodrug und/oder Träger die Aufnahme eines Wirkstoffs in die Erythrozyten und/oder die Bindung eines Wirkstoffs an die Erythrozyten ermöglichen, wobei die Aufnahme der Verbindungen in und/oder die Bindung der Verbindungen an die Erythrozyten durch eine Gruppe

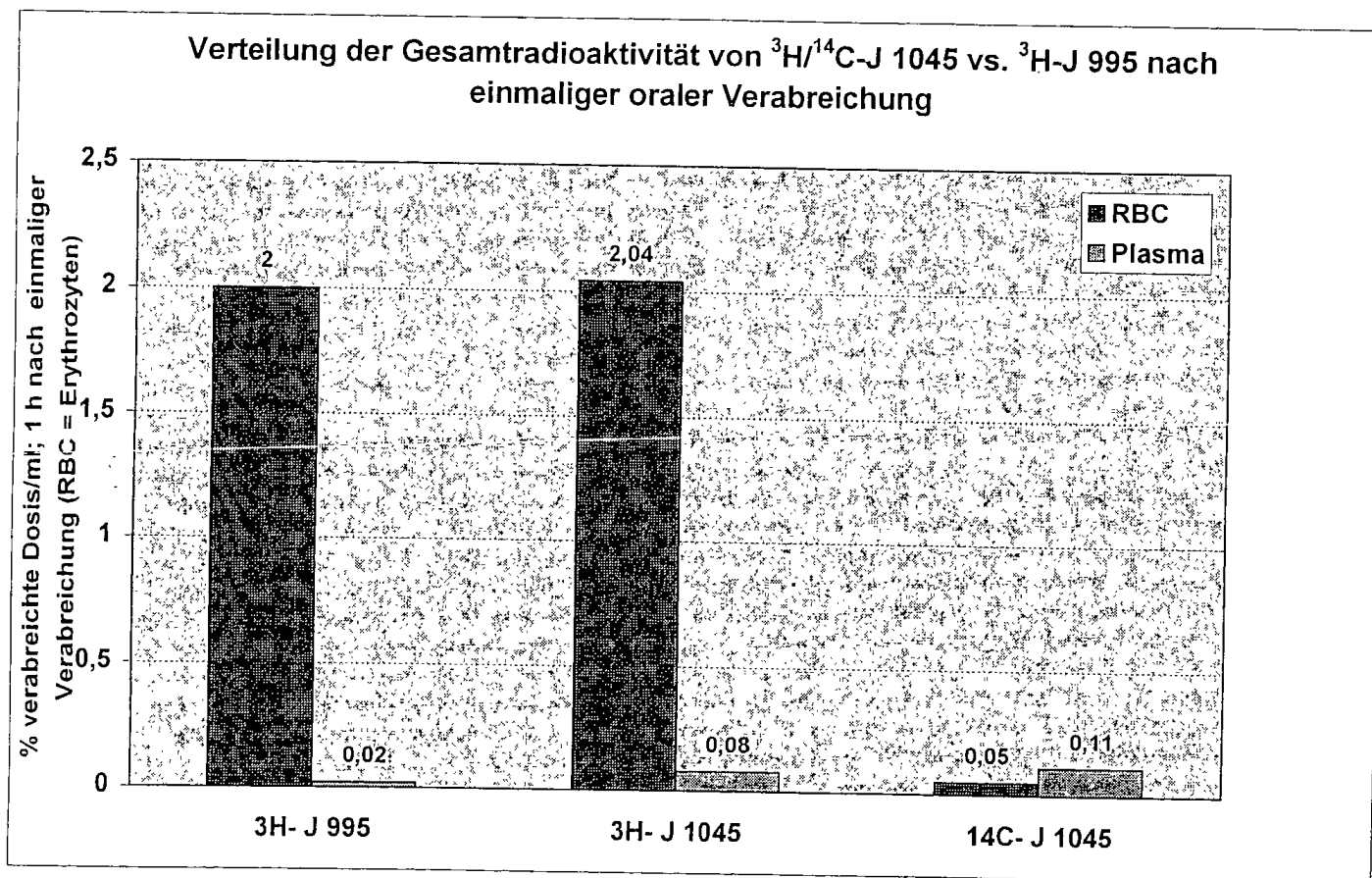


ermöglicht wird, wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Acylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine Arylgruppe, eine Cyanogruppe oder eine Hydroxygruppe bedeuten.

Durch die erfindungsgemäßen Prodrugs werden Wirkstoffe, wie körpereigene Substanzen, Naturstoffe und synthetische Substanzen mit therapeutisch wertvollen Eigenschaften mit hohem „first pass“ Effekt sinnvoll oral verfügbar gemacht bzw. bezüglich oraler Aktivität entscheidend verbessert.

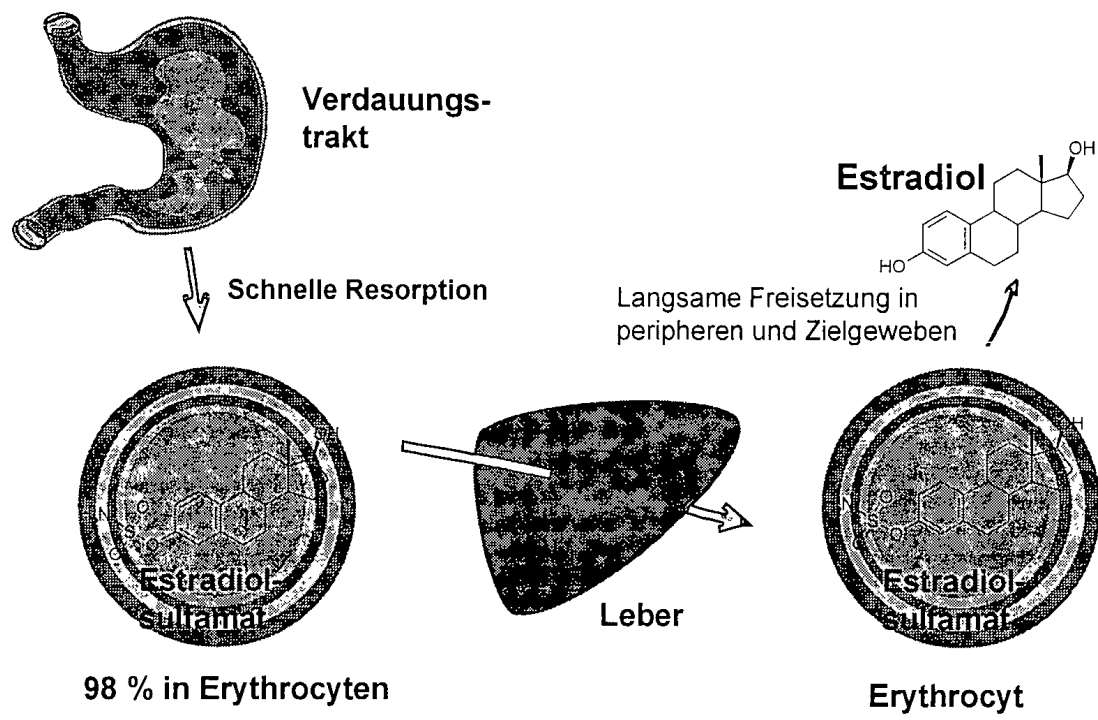
Figur 1

146



146

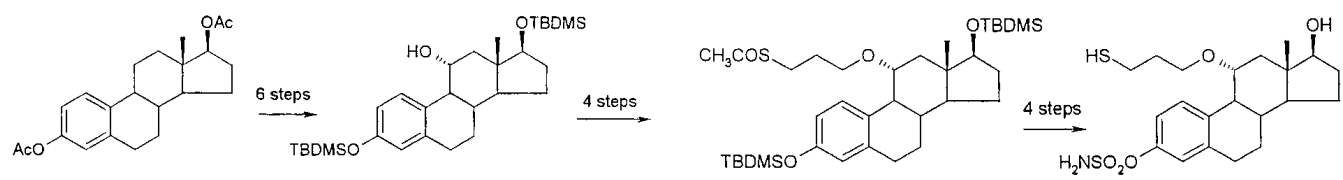
Figur 2



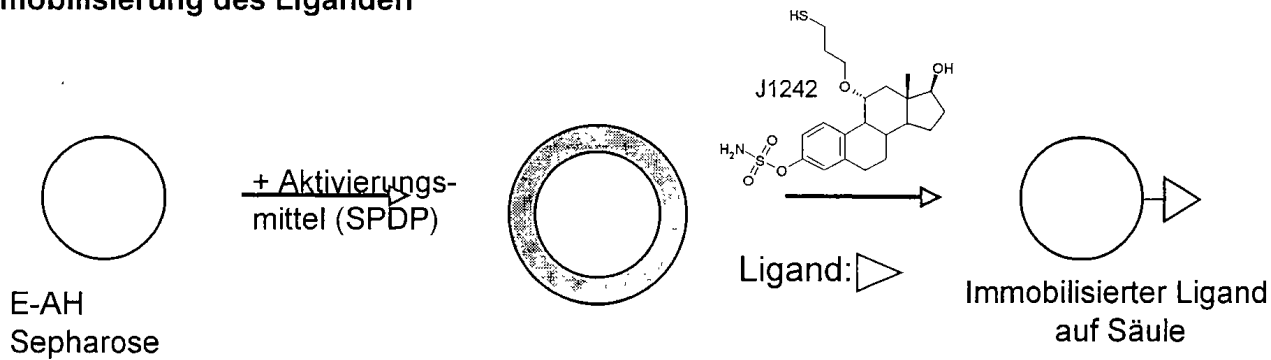


Figur 3

Chemische Synthese eines verknüpfbaren Estradiolsulfamats (J1242)



Immobilisierung des Liganden

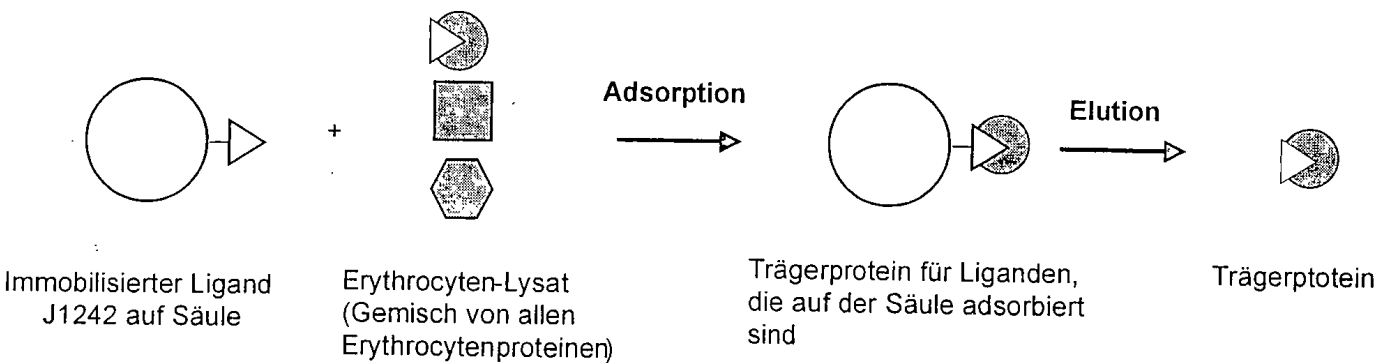


Handwritten signature or initials.

Figur 4

Analyse einer Affinitätschromatographie-Fraktion in Western Blots

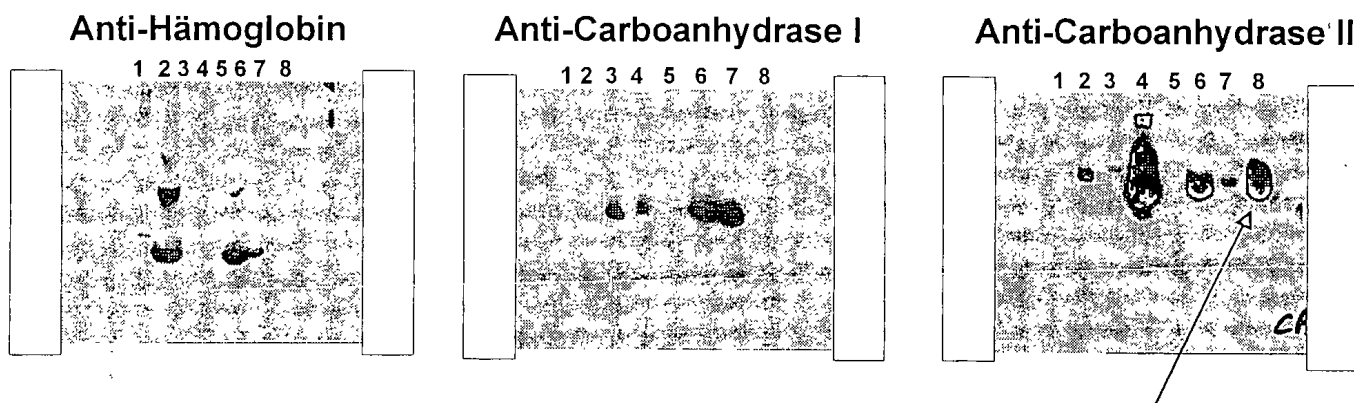
Prinzip:



~~149~~

Figur 5

Analyse einer Affinitätschromatographiefraktion in Western Blots



Reihe (LANE)

- Nr.1: Rainbow Marker
- Nr.2: Hämoglobin (Sigma)
- Nr.3: Carboanhydrase I (Sigma)
- Nr.4: Carboanhydrase II (Sigma)
- Nr.5: Humanes Serum-Albumin (gereinigt)
- Nr.6: Gesamter Extract
- Nr.7: Waschung
- Nr.8: Eluat

Ergebnis:

Estradiolsulfamat bindet an Carbonanhydrase II (hCA II) in Erythrocyten

3/20

31
15

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

**Certificación de Prioridad
sobre la presentación de una solicitud de patente**

No. de referencia: 100 27 887.6

Fecha de solicitud: 30 de Mayo del 2000

Solicitante/Propietario: Jenapharm GmbH & Co. KG,
Jena/Alemania

Título: Compuestos con un grupo sulfonamida
y composiciones farmacéuticas que
contienen estos compuestos

Clas. Int. de Patentes: A 61 K 31/565

Los documentos adjuntos son una copia fiel y exacta de los documentos originales de esta solicitud de patente

Munich, 23 de Enero del 2003

Oficina Alemana de Patentes y Marcas

El Presidente

Por encargo: Ebert

(Firma y Sello Oficial)

Reivindicaciones

1. Compuesto que como prodroga y/o como vehículo posibilita la incorporación de una sustancia activa en los eritrocitos y/o el enlace de una sustancia activa a los eritrocitos, caracterizado por el hecho de que la incorporación de una sustancia activa en los eritrocitos y/o el enlace de una sustancia activa a los eritrocitos se hace posible mediante un grupo



en donde R^1 y R^2 independientemente uno del otro significan un átomo de hidrógeno, un radical acilo, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la incorporación del compuesto en los eritrocitos y/o el enlace del compuesto a los eritrocitos tiene lugar a través de hemoglobina, de proteína de membrana y/o de carboanhidrasa.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, caracterizado por el hecho de que mediante la incorporación del compuesto en los eritrocitos y/o el enlace del compuesto a los eritrocitos se forma un depósito de sustancia activa en los eritrocitos, con lo cual una parte esencial de la sustancia activa en el cuerpo se halla en los eritrocitos.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, estando el compuesto en los eritrocitos enriquecido por el factor 10 a 1.000 sobre el nivel del plasma.

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo el compuesto un compuesto que desarrolla su efecto en los eritrocitos.

6. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por el hecho de que el compuesto es una prodroga que presenta la siguiente estructura:

33
53

Substancia activa - [Espaciador]es - $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$

en la cual

n significa el número 0 o 1,

R^1 y R^2 tienen los significados que se indicaron en la reivindicación 1, y

la substancia activa en su forma libre presenta un grupo funcional.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde uno de los radicales R^1 y R^2 significa un átomo de hidrógeno.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^1 y R^2 significan un átomo de hidrógeno.

9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el compuesto y/o la substancia activa contenida en el compuesto evita el ataque de parásitos a los eritrocitos.

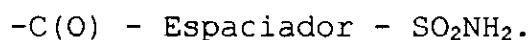
10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la substancia activa es un agente anti-malaria como Artether, Artemether, Artesunat, Chloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyrethamin, Mefloquin, Proguanil, Chinchonidin, Cinchonin, Hydroxichloroquin, Pamaquin, Primaquin, Pyremethamin, quinina o un derivado de quinina tal como bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dihidrobromuro de quinina, dihidrocloruro de quinina, etilcarbonato de quinina, formato de quinina, gluconato de quinina, hidroyoduro de quinina, hidrocloreuro de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

11. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el efecto terapéutico deseado tiene lugar mediante liberación, en particular mediante escisión hidrolítica, de la substancia activa contenida en la prodroga y/o de sus metabolitos.

12. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde $n = 0$ y el grupo funcional es un grupo $-\text{OH}$ que con el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$, un grupo $=\text{O}$ que se

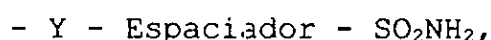
transforma en un grupo N-OH o =N-NH₂ y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo N-O-SO₂NH₂ o =N-NH-SO₂NH₂,
un grupo -NHR que junto con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -NH-SO₂NH₂, en donde R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o NR es una parte de un sistema de anillo heterocíclico, o
es un grupo -SH que con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -S-SO₂NH₂.

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde n es 1 y el grupo funcional es un grupo -COOH que junto con el Espaciador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo



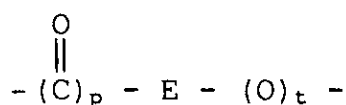
14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el Espaciador es un grupo -A-B-(O)_s, en el cual s es el número 0 o 1, A representa S, O o NR³, siendo R³ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo y siendo B seleccionado entre un grupo alquilenos, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenoalquilenos que eventualmente están substituidos.

15. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde n es 1 y el grupo funcional es un grupo -YH que juntamente con el Espaciador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo



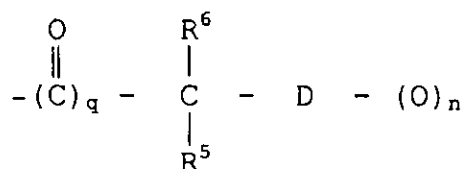
en el cual Y representa S, O o NR⁴, siendo R⁴ un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo o siendo NR⁴ una parte de un sistema de anillo heterocíclico.

16. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el Espaciador es un grupo



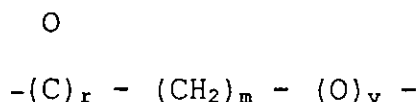
en donde t y p son el número 0 o 1 y E se selecciona entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo que eventualmente están substituidos.

17. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el Espaciador significa un grupo



en donde q y n son el número 0 o 1, R⁵ y R⁶ independientemente uno del otro significan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y D es un grupo arileno, en particular un grupo fenileno, que eventualmente puede estar substituido.

18. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el Espaciador significa un grupo



en donde r y v son el número 0 o 1 y m es un número de 1 a 15.

19. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 16 a 18, en donde el grupo funcional es un grupo -OH.

20. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y/o 20, en donde la substancia activa se selecciona entre andrógenos, anabólicos, anti-andrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, anti-diuréticos, anti-gonotropinas, substancias terapéuticas para la úlcera, neurofármacos, antagonistas de los receptores de dopamina, dopamina, apomorfina, melantonina y péptidos tales como GnRH y otros péptidos hipotalámicos activos reguladoramente.

21. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la sustancia activa es un andrógeno y el grupo funcional es el grupo 17-hidroxi o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

22. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el andrógeno es la testosterona.

23. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la sustancia activa es un estrógeno y el grupo funcional es un grupo 3-hidroxi, 16-hidroxi, 17-hidroxi o 17-carbonilo.

24. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la sustancia activa se selecciona entre estradiol, estriol o estrona.

25. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la sustancia activa es un gestágeno y el grupo funcional es un grupo 17-hidroxi o un grupo 3-carbonilo.

26. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la sustancia activa se selecciona entre norethisterona, dienogest, drospirenona o levonorgestrel.

53790

52120 ACO
34
COLOMBIA

DOCUMENTO DE CESIÓN ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

WALTER ELGER
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

ANNEMARIE HEDDEN
con domicilio en Hamburg, Alemania
(domiciled in)

SIGFRID SCHWARZ
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

KLAUS SCHÖLLKOPF
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Verbindungen mit einer Sulfonamidgruppe und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de
(and attachments, to)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Berlin, Alemania

, Müllerstr. 178
13353 Berlin

1)

2)

3)

4)

5)

...  ...
Klaus Schöllkopf

38
158

Urkundenrolle-Nr. R 645/2002

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine
Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

Die vor mir geleistete Unterschrift

des Herrn Dr. Klaus **Schöllkopf**,
geboren am 12. Juli 1953,
geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

- ausgewiesen durch Vorlage seines gültigen Personalausweises Nr. 2465227853 -

beglaubige ich.

Berlin, 9. Dezember 2002

Notar

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I
Wegegebühr gem. § 58
Schreibauslagen §§ 136, 152
Postauslagen §§ 137, 152

16 % Mehrwertsteuer

Berlin, 9. Dezember 2002

Notar

15,00 €
15,00 €
1,00 €
1,53 €
32,53 €
5,20 €
37,73 €

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel
des Notars

Bestätigt

5. in Berlin

6. am 12. Dezember 2002

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101 a E - F. 3429/2002

9. Siegel

10. Unterschrift

Im Auftrage

Bünning
(Bünning)

Vorsitzende Richterin am Landgericht



20
160

Traducción oficial del Alemán de la autenticación de firmas y la apostilla adjuntas al Documento de Cesión suscrito entre el inventor Klaus Schöllkopf y la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín, Alemania.

Registro Notarial No. 875/2003

Yo expliqué la prohibición de participación establecida por el Artículo 3 inciso 1 No. 7 de la Ley de Notarización. Mi pregunta acerca de un impedimento conforme a dicha disposición fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente la firma que aparece anteriormente, ejecutada en mi presencia por

el Señor Dr. Klaus Schöllkopf,
nacido el 12 de Julio de 1953,
domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstraße 178,

quien se identificó mediante la presentación de su cédula de identidad No. 2465227853.

Berlín, Diciembre 9 del 2002

Dimitri Rempen, Notario en Berlín
(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos: Valor del negocio: 12.000 EUROS

Impuesto Artículo 32, 45 Disp. Impuestos	15,00 EUROS
Impuesto Artículo 58 Disp. Impuestos	15,00 EUROS
Escritura Artículo 136, 152 Disp. Impuestos	1,00 EUROS
Porte Artículos 137, 152 Disp. Impuestos	1,53 EUROS
16% Impuesto a las ventas	5,20 EUROS
Total:	37,73 EUROS

Berlín, 9 de Diciembre del 2002

Dimitri Rempen, Notario (firma)

9101 a E-F.

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: Dimitri Rempen
3. En su calidad de: Notario
4. Y lleva el sello: Del mencionado Notario

Confirmado

5. En: Berlín
6. El día: 12 de Diciembre del 2002
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional en Berlín
8. Bajo el No.: 9101 a E-F. 3429/2002
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL EN BERLIN
10. Firma: Por encargo: Bünning,

Jueza Presidenta en el Tribunal Regional

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
448412
ADOLF WATZKE
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEPTU
LAS FUNCIONES INDICADAS

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 JUN -3 P 1:41
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

53790

COLOMBIA

DOCUMENTO DE CESIÓN ASSIGNMENT DOCUMENT

Los suscritos,
(We, the undersigned)

WALTER ELGER
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

ANNEMARIE HEDDEN
con domicilio en Hamburg, Alemania
(domiciled in)

SIGFRID SCHWARZ
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

KLAUS SCHÖLLKOPF
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Verbindungen mit einer Sulfonamidgruppe und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de
(and attachments, to)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Berlin, Alemania

, Müllerstr. 178
13353 Berlin

1)

2)

3)

Anmarie Hedden

4)

5)

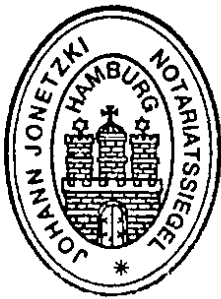
Hereby I,

Johann Jonetzki, Notary
practising Alstertor 14, D-20095 Hamburg,

certify, that the overleaf is the true signature, subscribed in my presence, of

Mrs. Anna Maria Hedden née Bick,
date of birth: 17th August, 1956,
address: Saselkoppel 3, 22393 Hamburg, Germany
proof of identification: identity card no. 1304310484.

Hamburg, this 4th December, 2002



Johann Jonetzki, Notary

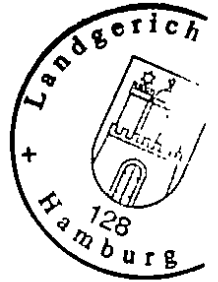
A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Jonetzki'.

Kostenberechnung nach KostO:
Wert nach KostO: EUR 3.000,00

Gebühr gem. §§ 32, 45	EUR 10,00
Zwischensumme	EUR 10,00
zzgl. Umsatzsteuer von 16%	EUR 1,60
Gesamtsumme	EUR 11,60

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Jonetzki'.

Notar



164.3

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Diese öffentliche Urkunde

3. in der Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des

Notars Johann Jonetzki

5.in Hamburg

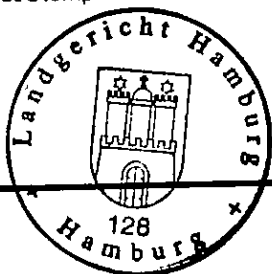
6. am 5. Dezember 2002

7. durch den Präsidenten des Landgerichts

8. unter Nr. 9101 E/I 2219/2002

9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift:



Ohlrich

Confirmado

5. En: Hamburgo

6. El día: 5 de Diciembre del 2002

7. Por: El Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 9101 E/I 2219/2002

9. Sello: Tribunal Regional de Hamburgo

10. Firma: Öhlrich

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

448411

Adolfo H. Utrera
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUN -3 P 1:44

del
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CONFESION

DEL 01 DE JUNIO DE 2003

CONFESION

CONFESION

CONFESION

CONFESION

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos,
(We, the undersigned)

WALTER ELGER
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

ALEXANDER HILLISCH
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

ANNEMARIE HEDDEN
con domicilio en Hamburg, Alemania
(domiciled in)

SIGFRID SCHWARZ
con domicilio en Jena, Alemania
(domiciled in)

KLAUS SCHÖLLKOPF
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

Verbindungen mit einer Sulfonamidgruppe und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de
(and attachments, to)

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Berlin, Alemania

, Müllerstr. 178
13353 Berlin

1)

Walter Elger

2)

Alexander Hillisch

3)

4)

Sigfrid Schwarz

5)

166-45
10/3

UR-Nr. 70 / 2003

State of Thüringen)

Freistaat Thüringen)

SS

SS

City of J e n a)

Stadt J e n a

On the 24 th day of January , 2003 personally
appeared before me :

Am 24. Januar 2003 erschienen vor mir
persönlich :

1. Herr **Prof. Dr. Sigfrid SCHWARZ** ,
geb. am . 09. April 1933 ,

2. Herr **Dr. Alexander HILLISCH** ,
geb. am : 29. Januar 1971 ,

3. Herr **Dr. Walter ELGER** ,
geb. am : 25. Dezember 1938 ,

alle d r e i geschäftsansässig : Otto Schott Straße 15 , 0 7 7 4 5 J E N A

I , as Notary Public , **certify** , that the persons mentioned
before , signed before me as **Assignors** .
Each person identified himself by presenting his official
identity card.

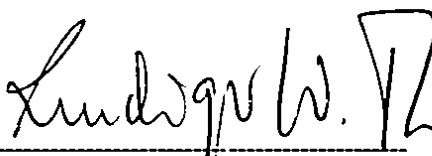
Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
stehend erwähnten Personen ihre Unterschriften als
Assignors leisteten . Jede dieser Personen wies sich
aus durch Vorlage seines Personalausweises .

IN WITNESS WHEREOF , I have hereunto set
my hand and affixed my official seal the day and
year of this certificate first above written .

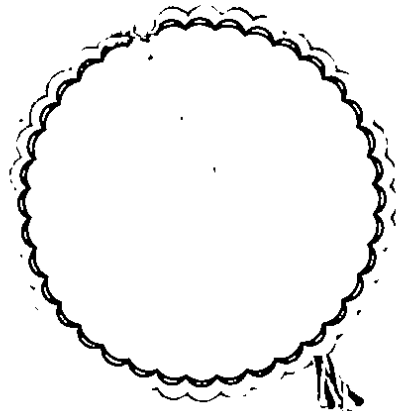
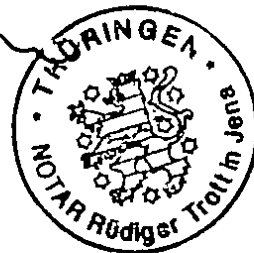
Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
unterschrieben und mit meinem Amtssiegel
versehen am vorbezeichneten Datum.

Jena , January 24 th , 2003

Jena , den 24. Januar , 2003



Rüdiger W. TROTT
Notary Public - Notar
Leutragraben 2-4 , 07743 JENA / Germany



167

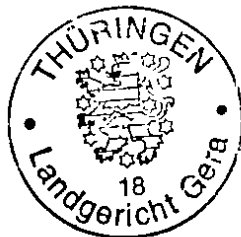
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Herrn Rüdiger Trott
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel des Herrn Notar Rüdiger Trott

Bestätigt

- | | |
|---|-------------------|
| 5. in Gera | 6. am 30.01.2003 |
| 7. durch den Präsidenten des Landgerichts | |
| 8. unter Nr. 910 E 1 - 15/03 | |
| 9. Siegel: | 10. Unterschrift: |
- Peter Gränderath



48
167
168

Traducción oficial del Alemán de la notarización y la aposti-
lla adjuntas al Documento de Cesión suscrito entre los inven-
tores Walter Elger, Alexander Hillisch y Sigfrid Schwarz y
Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín, Alemania.

Registro Notarial No. 70/2003

Estado de Thüringen, Ciudad de Jena

El día 24 de Enero del 2003 ante el suscrito Notario compare-
cieron personalmente en las oficinas de la compañía Jenapharm
GmbH & Co. KG, 07745 Jena, Otto-Schott-Str. 15

1. Señor Prof. Dr. Sigfrid Schwarz,
nacido el 09 de Abril de 1933,
2. Señor Dr. Alexander Hillisch,
nacido el 29 de Enero de 1971,
3. Señor Dr. Walter Elger,
nacido el 25 de Diciembre de 1938,

los tres Señores con domicilio comercial en Otto Schott Straße
15, 07745 Jena.

En mi calidad de Notario Público, certifico que las personas
arriba mencionadas ejecutaron sus firmas como Cedentes. Cada
una de dichas personas se identificó mediante la presentación
de su cédula de ciudadanía.

En testimonio de lo cual he firmado este documento y colocado
mi sello oficial en Jena, el día 24 de Enero del 2003.

Rüdiger W. Trott, Notario Público en Jena

Leutgraben 2-4, 07743 Jena/Alemania

(Firma y Sello Oficial)

48
169**Apostilla**

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: El Señor Trott
3. En su calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello: del Señor Notario Rüdiger Trott

Confirmado

5. En: Gera
6. El día: 30.01.2003
7. Por: El Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 910 El - 15/2003
9. Sello: THÜRINGEN - Tribunal Regional de Gera
10. Firma: Peter Granderath

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

448413

ADOLF WATZKE
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

HO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 JUN - 3 P 1:44

ADOLF WATZKE
Jefe de LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE BOGOTÁ D.C.

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 02-108566

Fecha: 21 de agosto del 2003

Se certifica que:

Desde fecha 15 de enero de 1974,
del folio 2.899 al folio 2.903 del
libro de Protocolo N° 14, obra el poder N°
605 conferido por SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT

domiciliado(a) en Berlín - Alemania

al doctor GUSTVO HOLLMAN ESCOBAR

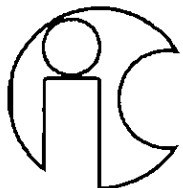
Representante en Santafé de Bogotá

D.C. El mismo

. Facultad para desistir y sustituir

SI.

Revisado 202047.



171

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 170

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-108566
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/05169
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	978
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

10.1 SET. 2003

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

533

202047