

PETITORIO



Industria y Comercio 02 108566 00
SUPERINTENDENCIA



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 02108566 00000000 Folios: 117
Fecha (AMD): 2002-11-29 15:42:04
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**
Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948** Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número **2.878.023** TP **5903**

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **Walter Elger**

Dirección: **Schorlemmerallee 12b**

Nacionalidad o Domicilio **14195 Berlin, Alemania**

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP01/05169**

Fecha **Mayo 8 de 2001**

Publicación Internacional No. **WO 01/91797 A2**

Fecha **Diciembre 6 de 2001**

⑥

Título (54) **"COMPUESTOS CON UN GRUPO SULFONAMIDA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS".**

⑦

Clasificación Internacional (51) **A61K 47/00 ; A61K 47/20**

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

100 27 887.6

(31) Número de Solicitud

Mayo 31 de 2000

⑨

Comprobante de pago No. **79,292** Fecha **Noviembre 26, 2002**

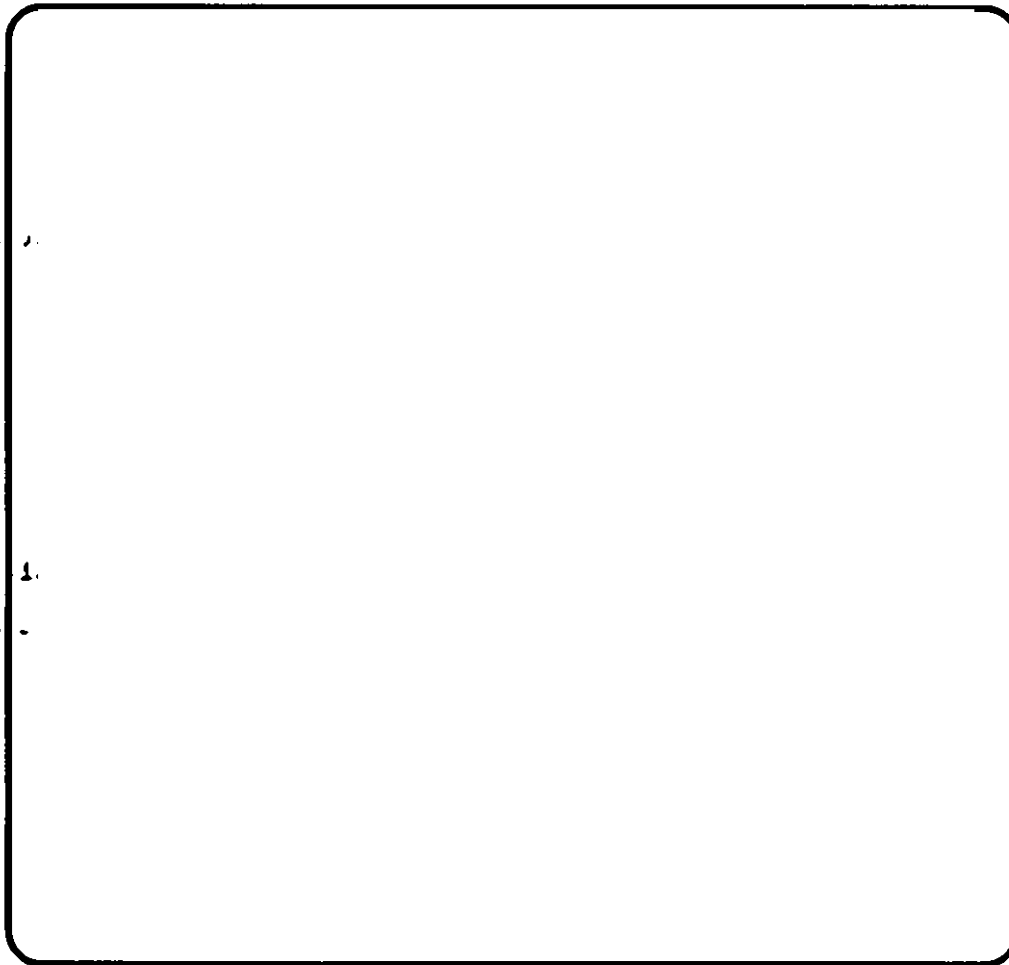
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Protocolizado bajo el No. 605.**
- ☐ 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 del 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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 **Dibujos**

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

FIRMA

CG 2878023

TR 5903

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

**Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
su correspondiente dirección, código postal y domicilio.**

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
Alexander Hillisch	Herderstrasse 28	07743 Jena, Alemania
Annemarie Hedden	Saselkoppel 3	22393 Hamburgo, Alemania
Sigfrid Schwarz	Ottogerd-Mühlmann- Strasse 17	07743 Jena, Alemania
Klaus Schöllkopf	Schramberger Strasse 34	13467 Berlin, Alemania



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 02108566 00000000 Folios: 117
 Fecha (AND): 2002-11-29 15:42:04
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MOCI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 79,292
 FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEFINIENTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLYMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7717450	26/11/2002	579,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

*Solicitud de patente
PCT*

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

INTERNATIONAL PATENT

12.6.2001

2731

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Dezember 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/91797 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 47/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: CRAMER, Eva-Maria; European Patent Attorney, Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05169

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. Mai 2001 (08.05.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LS, MA, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 27 887.6 31. Mai 2000 (31.05.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CR, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemmerallee 12b, 14195 Berlin (DE). HILLISCH, Alexander [AT/DE]; Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). HEDDEN, Annemarie [DE/DE]; Saschkoppel 3, 22393 Hamburg (DE). SCHWARZ, Siegfried [DE/DE]; Oetogord-Mühlmann-Strasse 17, 07743 Jena (DE). SCHÖLLKOPF, Klaus [DE/DE]; Schramberger Strasse 34, 13467 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOUNDS WITH A SULFONAMIDE GROUP AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERBINDUNGEN MIT EINER SULFONAMIDGRUPPE UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to compounds which, acting as a prodrug and/or support, enable an active agent to be taken up by the erythrocytes and/or an active agent to bind to the erythrocytes. The uptake of these compounds by and/or the binding thereof to the erythrocytes is made possible by a group of formula $-SO_2NR^1R^2$, wherein R^1 and R^2 , independently of each other, mean a hydrogen atom, an acyl group, an alkyl group, a cycloalkyl group, an aryl group, a cyano group or a hydroxy group. The inventive prodrugs enable active agents such as endogenic substances, natural substances and synthetic substances with therapeutically useful properties which have a high "first pass" effect, to be administered orally effectively or significantly improve the oral activity thereof.(57) 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 $-SO_2NR^1R^2$ 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.

WO 01/91797 A2

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

1

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-

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

2

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 17β -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.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

3

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,

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

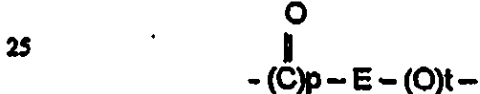
4

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 ist, oder

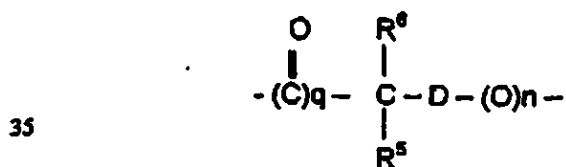
eine Gruppe - SH ist, die mit der Gruppe - SO₂NH₂ eine Gruppe - S - SO₂NH₂ bildet.

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 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 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 - 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 ausgewählt ist, die gegebenenfalls substituiert sind, oder, wobei der Spacer eine Gruppe



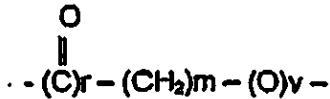
WO 01/91797

PCT/EP01/05169

5

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

5



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.

20

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.

30

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.

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

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

6

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.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

7

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.

WO 01/91797

8

PCT/EP01/05169

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 Wirkstoff in der freien Form eine 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.

- Wenn n 1 ist, kann die funktionelle Gruppe des weiteren eine Gruppe $-\text{YH}$ sein, die 30 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.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

9

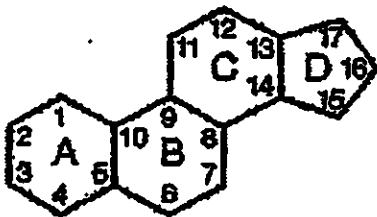
Wirkstoffe

Der Wirkstoff kann grundsätzlich jeder Wirkstoff sein, der eine funktionelle Gruppe aufweist und mittels dieser, gegebenenfalls über einen Spacer, an die Gruppe $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ gebunden werden kann.

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.

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

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 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$



gekoppelt werden kann.

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

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

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

10

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, Omipressin 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

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

11

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.

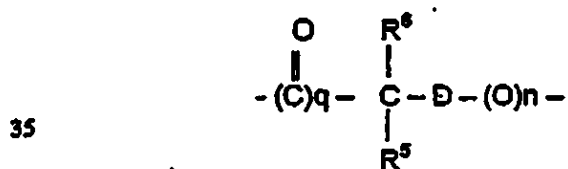
Aus Gründen der Bioverfügbarkeit und des Transports durch die Membranen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise ein Molekulargewicht unter 600 auf.

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

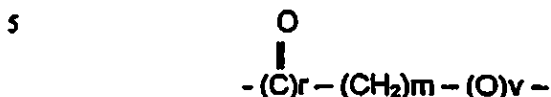


WO 01/91797

PCT/EP01/05169

12

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

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.

30

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

35

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

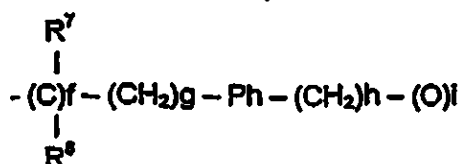
13

Substituenten können aus Halogenatomen, wie einem Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, einer Hydroxygruppe, einer Aminogruppe, einer Nitrogruppe, einer C₁₋₄ Alkoxygruppe, einer 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.

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.

Unter einer Alkylenarylengruppe wird erfindungsgemäß eine unverzweigte oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen verstanden, die 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.

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



WO 01/91797

PCT/EP01/05169

14

wobei f und i eine Zahl 0 oder 1 sind, g und h eine Zahl von 1 bis 5 bedeuten und R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-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 C₁₋₄-Acylgruppe sind eine Acetylgruppe, Propionylgruppe oder Butyrylgruppe.

Unter Halogenatom wird in der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor, Brom- oder
Iodatom 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 Alginisäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine,
Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk erhalten werden. Die Tabletten können
auch aus mehreren Schichten bestehen oder eine Bruchkerbe enthalten.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

15

Welterhin 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 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 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.

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.

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 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.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

16

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, WO93/05084, 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,

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

17

- 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
$$-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$$
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 **Wirkstoff** in seiner freien Form eine **funktionelle Gruppe** aufweist.

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

19

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

WO 01/91797

20

PCT/EP01/05169

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.

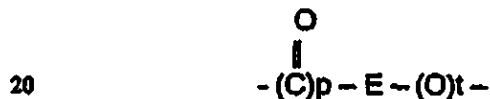
5 14. Verbindung nach Anspruch 11, wobei der Spacer eine Gruppe $-A-B-(O)_s-$ ist, wobei s eine Zahl 0 oder 1 ist, A für S , O oder NR^3 steht, wobei R^3 ein Wasserstoffatom, ein Alkylrest oder ein Acylrest ist, und B aus einer Alkylengruppe, einer Arylengruppe, einer Alkylenarylengruppe, oder einer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

10

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.

15

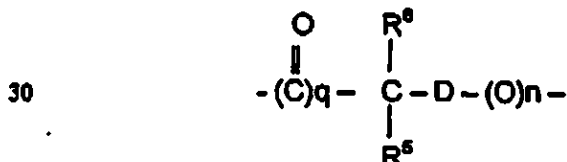
16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei der Spacer eine Gruppe



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.

25

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.

35

WO 01/91797

PCT/EP01/05169

21

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, Antigonotropinen, Ulcus-Therapeutika, Neuropharmaka, 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.

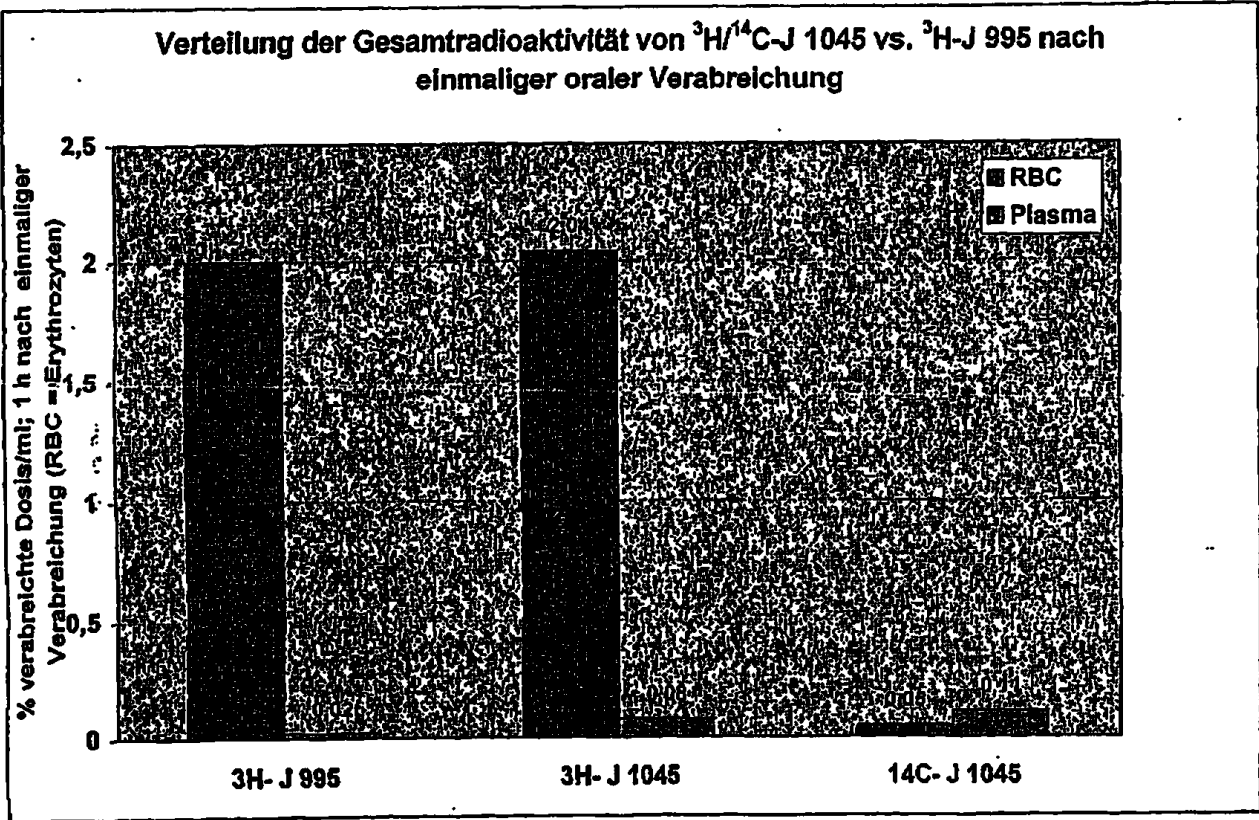
23. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Wirkstoff ein Estrogen ist und die funktionelle Gruppe eine 3-, 16- oder 17-Hydroxygruppe oder 17-Carbonylgruppe ist.

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

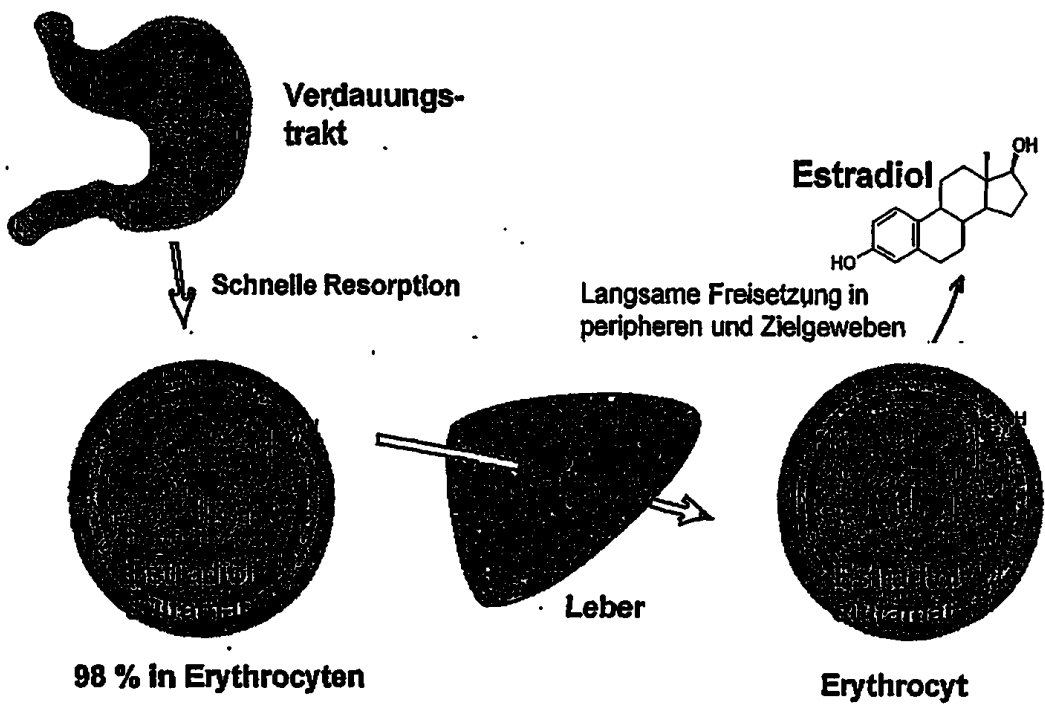
25. Verbindung nach Anspruch 20, wobei der Wirkstoff ein Gestagen ist und die funktionelle Gruppe eine 17-Hydroxygruppe oder eine 3-Carbonylgruppe ist.

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

Figur 1

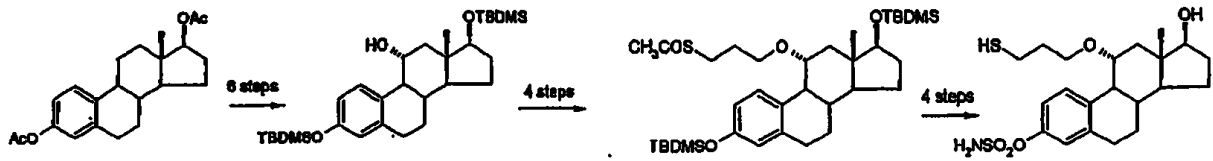


Figur 2

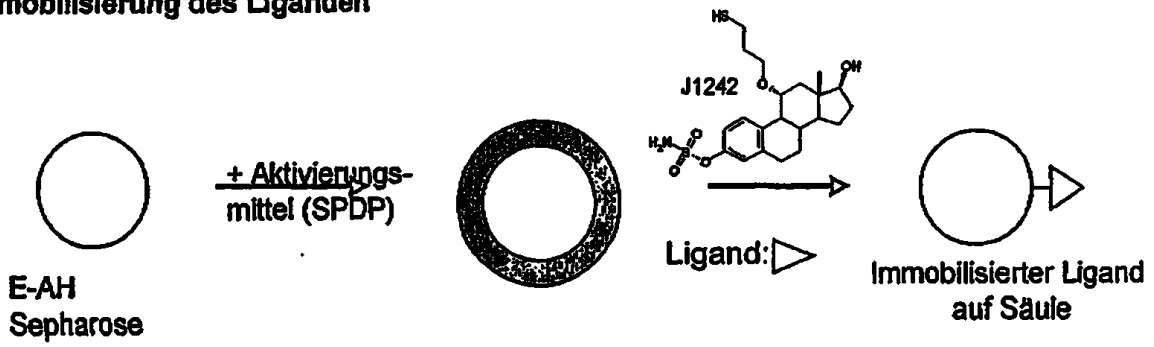


Figur 3

Chemische Synthese eines verknüpfbaren Estradiolsulfamats (J1242)



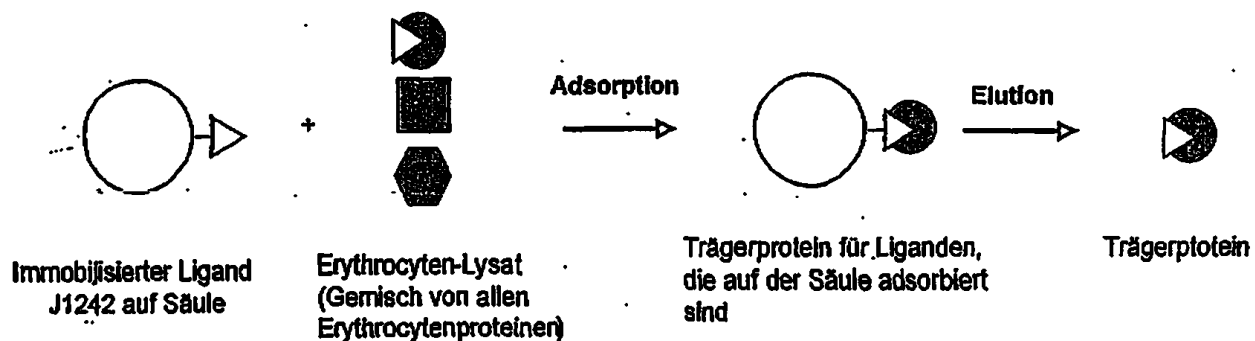
Immobilisierung des Liganden



Figur 4

Analyse einer Affinitätschromatographie-Fraktion in Western Blots

Prinzip:



8

12/11 '02 DI 17:58 FAX

WO 01/91797

GULDE BENGELAUPT

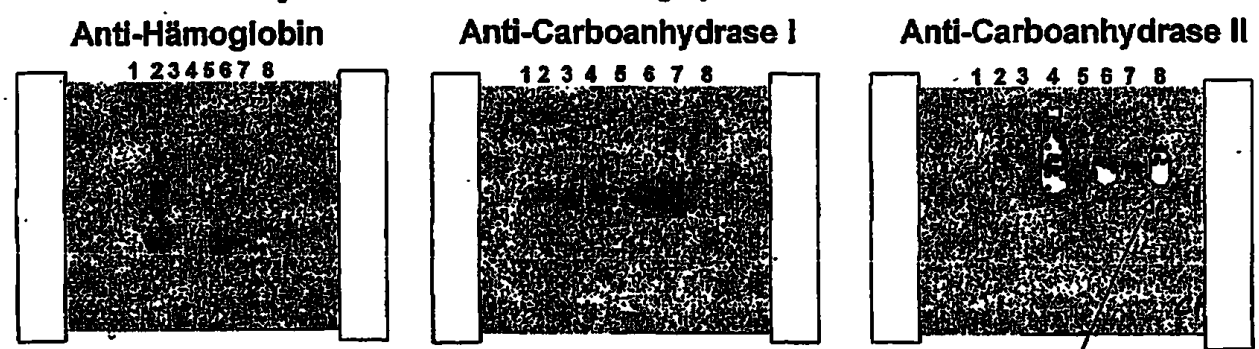
S/S

PCT/EP01/05169

202: 36

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

Zusätzliche Ansprüche für Einleitung nationale Phasen**PCT/EP01/05169**

27. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 26, wobei die Verbindung, die ein Prodrug und/oder ein Träger ist, nachstehende Gruppe aufweist:



wobei R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Acylrest, ein Alkylrest, ein Cycloalkylrest, ein Arylrest, eine Cyanogruppe oder eine Hydroxygruppe ist, zur Herstellung eines depotbildenden Medikaments.

28. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 27, wobei die Verbindung folgende Struktur aufweist:



wobei n eine Zahl 0 oder 1 bedeutet, R^1 und R^2 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Acylrest, ein Alkylrest, ein Cycloalkylrest, ein Arylrest, eine Cyanogruppe oder eine Hydroxygruppe ist und der Wirkstoff in seiner reinen Form eine funktionelle Gruppe aufweist, zur Herstellung eines depotbildenden Medikaments.

Pag 4 Fig. 1

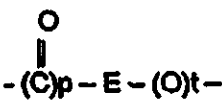
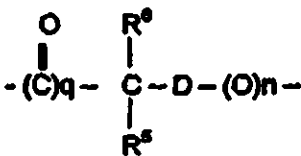
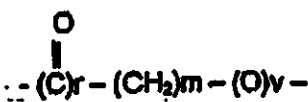


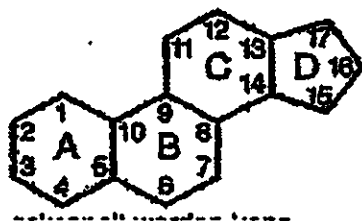
Fig 2



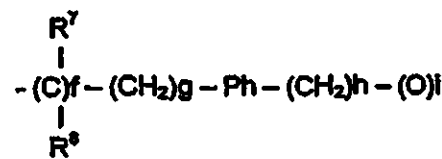
Pag 5



Pag 9



Pag 13



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE CONFORMIDAD CON
EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional: 6 Diciembre 2001

(10) Número de publicación internacional: **WO 01/91797 A2**

PCT

(51) Clasificación internacional de patentes⁷: **A61K 47/00**,

(21) Número de solicitud internacional: PCT/EP01/05169

(22) Fecha de solicitud internacional: 8 Mayo 2001

(25) Idioma de presentación: Alemán

(26) Idioma de publicación: Alemán

(30) Fechas referentes a la prioridad:

100 27 887.6 31 Mayo 2000 DE

(71) Solicitante (*para todos los países designados exceptuando los E.U.*): JENAPHARM GMBH & CO. KG [DE/DE];
Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*únicamente para EU*):

ELGER, Walter [DE/DE]; Schorlemerallee 12b, 14195 Berlín (DE). HILLISCH, Alexander [AT/DE]; Herderstrasse 28, 07743 Jena (DE). HEDDEN, Annemarie [DE/DE]; Sasselkoppel 3, 22393 Hamburgo (DE). SCHWARZ, Sigfrid [DE/DE]; Otto-gerd-Mühlmann-Strasse 17, 07743 Jena (DE). SCHÖLLKOPF, Klaus [DE/DE]; Schramberger Strasse 34, 13467 Berlín (DE)

(74) Representante colectivo: CRAMER, Eva-Maria; Abogada de Patentes Europeas, Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Strasse 15, 07745 Jena (DE).

(81) Países designados (*nacional*): AE, AG, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID,

IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LS, MA, MG, MN, MX,
NO, NZ, PL, SG, SK, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

- (84) Países designados (*regional*): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- sin Reporte de Búsqueda Internacional y se publicará nuevamente una vez se haya recibido el Reporte

Para una explicación de los códigos de dos letras y las otras abreviaturas, se hace referencia a las explicaciones ("Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas") al principio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

- (54) Título: COMPUESTOS CON UN GRUPO SULFONAMIDA Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS

- (57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos que, actuando como prodroga y/o vehículo, posibilitan que un compuesto activo sea absorbido por los eritrocitos y/o que un compuesto activo se enlace a los eritrocitos. La absorción de estos compuestos por los eritrocitos y/o el enlace de estos compuestos a los eritrocitos es hecho posible por un grupo de la fórmula $-SO_2NR^1R^2$, en donde R^1 y R^2 , independientemente uno del otro, significan un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo. Las prodrogas de la invención hacen posible que compuestos activos tales como sustancias endogénicas, sustancias naturales y sustancias sintéticas con propiedades terapéuticamente valiosas que tienen un efecto de "primer sendero" sean administradas oralmente de manera eficaz o mejoren significativamente su actividad oral.

|Compuestos con un grupo de sulfonamida, y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

El presente invento se refiere a los compuestos que actúan como profármacos y/o como sustancias portadoras, permitiendo así la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos.

El objetivo del presente invento es lograr que los principios activos tales como las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral.

Este objetivo se logra incorporando en el principio activo un grupo de sulfonamida eventualmente sustituido como elemento de "anclaje o sujeción", el cual posibilite la absorción en o la unión a los eritrocitos.

Por consiguiente, el presente invento se refiere a los compuestos que actuando como profármacos y/o sustancias portadoras permiten la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, estando la absorción en y/o la unión a los eritrocitos de estos compuestos posibilitada por la presencia de un grupo



en donde R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo.

Es preferible que uno de los radicales R^1 y R^2 represente un átomo de hidrógeno, siendo particularmente preferible que ambos radicales R^1 y R^2 representen un átomo de hidrógeno.

Los compuestos N-monosustituídos o N,N-disustituídos del invento pueden presentar uno o dos sustituyentes de N-alquilo, N-alquenilo, N-cicloalquilo, N-acilo o N-arilo, cada uno de los cuales tiene preferentemente hasta 10 átomos de carbono. R^1 y/o R^2 representan, en particular, un grupo alquilo o acilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos son el grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo o sus correspondientes derivados de acilo. Entre los grupos de arilo se encuentran, por ejemplo, el grupo de fenilo o de toli-lo. Entre los grupos de cicloalquilo se puede nombrar, por ejemplo, un grupo de ciclopentilo o de ciclohexilo.

Existen datos que aseguran que durante la administración por vía oral, los restos R^1 y R^2 , cuando son distintos de un átomo de hidrógeno, se escinden y son reemplazados por un átomo de hidrógeno, de manera que el responsable de la absorción en y/o la unión a los eritrocitos no es el grupo $-SO_2NR^1R^2$, sino el grupo $-SO_2NH_2$. En la figura 1 se representa un diagrama que muestra la diferencia en la distribución de actividad del tritio y del ^{14}C en los eritrocitos y en plasma después de la administración por vía oral del (N-acetil)sulfamato de 17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo (J1045, en donde el sustituyente de acilo está marcado con ^{14}C y la estructura de estercide está marcada con ^3H). Tal como se puede apreciar en la figura, el sustituyente de acilo del radical sulfamato marcado con ^{14}C no está presente en la san-

gre después de la administración por vía oral. Los datos también muestran que, en comparación con el plasma, las sustancias del invento se concentran en el compartimento correspondiente a los eritrocitos.

Por consiguiente, el grupo de sulfonamida preferido del invento también se puede formar una vez adentro del organismo, a partir de grupos de sulfonamida N-monosustituidos o N,N-disustituidos como, por ejemplo, las N-acilsulfonamidas.

Dentro del marco del presente invento se entiende por profármaco un medicamento en sí totalmente inactivo desde el punto de vista biológico, el cual es transformado en el principio activo propiamente dicho una vez que ha sido incorporado al organismo. Además de los efectos del principio activo, el profármaco puede presentar otros efectos farmacológicos. Cuando estos efectos son los predominantes o son un fiel trasunto de los efectos relevantes para la terapia, entonces los compuestos del invento deben ser considerados en estos casos límites como los propios principios activos, y no solamente como profármacos ("sustancias portadoras").

La absorción de los compuestos en los eritrocitos y/o la unión de los compuestos a los eritrocitos se lleva a cabo a través de la hemoglobina, las proteínas de membrana y/o las carboanhidrasas, es decir, la carboanhidrasa I (hCAI) y II (hCAII).

Debido a la absorción de los compuestos en los eritrocitos y/o a la unión de los compuestos a los eritrocitos se obtiene una acumulación o un reservorio del principio activo en los eritrocitos, de manera que una parte preponderante del

principio activo presente en el cuerpo se encuentra en los eritrocitos.

Dentro del marco del presente invento se entiende por "formación de un reservorio" que el compuesto (o el principio activo) se ha concentrado en los eritrocitos en un factor de 10 a 1000, preferentemente de 20 a 1000, más preferentemente de 30 a 1000, por encima del nivel en plasma. Este factor se determina después de separar por centrifugación los eritrocitos y el plasma y de determinar la concentración de la sustancia del invento en los eritrocitos y en el plasma. Para el sulfamato de estradiol (J995) se encontró que en todo momento el factor mencionado más arriba es de 98:2.

En el caso de los compuestos del invento se puede tratar básicamente de compuestos que despliegan su actividad en los eritrocitos. En este caso, los compuestos y/o el principio activo contenido en los compuestos inhiben preferentemente la invasión de parásitos a lo eritrocitos, la cual, por ejemplo en la malaria, es un aspecto fundamental de la enfermedad.

Los compuestos presentan preferentemente la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1, R^1 y R^2 tienen el significado indicado más arriba y el $\boxed{\text{principio activo}}$ presenta en su forma libre al menos un $\boxed{\text{grupo funcional}}$, y en donde preferentemente al menos uno de los radicales R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, siendo de particular preferencia que ambos radicales representen un átomo de hidrógeno.

Cuando los compuestos actúan como profármacos, el efecto terapéutico deseado se obtiene por liberación, en particular por hidrólisis, del principio activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos. Para el compuesto J995 se comprobó que dicho compuesto es estable en los eritrocitos, produciéndose la liberación del principio activo a partir del profármaco recién en el plasma o en los tejidos.

Cuando n es 0, el grupo funcional es preferentemente un grupo $-OH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-O-SO_2NH_2$,

un grupo $=O$ que se transforma en un grupo $=N-OH$ ó $=N-NH_2$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $=N-O-SO_2NH_2$ ó $=N-NH-SO_2NH_2$,

un grupo $-NHR$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-NR-SO_2NH_2$, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, tal como es el caso, por ejemplo, de la melatonina o de algunos de los agentes anti-malaria citados, o

un grupo $-SH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-S-SO_2NH_2$.

Cuando n es 1, el grupo funcional es preferentemente un grupo $-COOH$ o un grupo derivado de este grupo tal como, por ejemplo, un grupo éster, el cual junto con el separador y con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-C(O) - \text{separador} - SO_2NH_2$, siendo el separador en este caso un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S , O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos

de carbono o un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y B se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

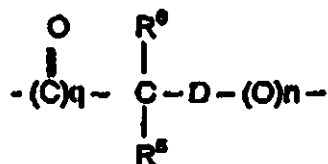
Cuando n es 1, el grupo funcional también es preferentemente un grupo -YH que junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo - Y - separador - SO₂NH₂, en donde Y representa S, O o NR⁴, siendo R⁴ un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o donde NR⁴ forma parte de un sistema heterocíclico,

siendo el separador un grupo



en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos, o

siendo el separador un grupo



en donde n y q son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, o

siendo el separador un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

Por razones de simplicidad se explicó la estructura de los compuestos del invento en base al grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Lo dicho para el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ también puede ser aplicado correspondientemente al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

El principio activo puede ser, en general, cualquier principio activo que presente al menos uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente y que por medio de dicho grupo pueda estar unido, eventualmente a través de un separador, al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

El principio activo se elige preferentemente entre los andrógenos, anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, anti-diuréticos, antigonadotrópicos, los terapéuticos para la úlcera, neurofármacos, los antagonistas del receptor de dopamina, la dopamina, apomorfina, melatonina y los péptidos tales como GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) y otros péptidos con actividad regulatoria hipotalámica.

El principio activo es preferentemente un andrógeno tal como la testosterona, en donde el grupo funcional es el grupo 17-hidroxilo o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

El principio activo es preferentemente un estrógeno tal como el estradiol, el estriol o la estrona, en donde el grupo funcional es un grupo 3-, 16- ó 17-hidroxilo o un grupo 17-carbonilo.

El principio activo es preferentemente un gestágeno tal como la noretisterona, el dienogest, la drospirenona o el le-

vonorgestrel, en donde el grupo funcional es un grupo 17-hidroxi o un grupo 3-carbonilo.

El principio activo es preferentemente un agente anti-malaria tal como el arteeter, artemeter, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, proguanil, cinconidina, cinconina, hidroxiclороquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina y también la quinina o un derivado de la quinina tal como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

Los compuestos del invento (profármacos) le confieren a los medicamentos, además de sus propiedades farmacodinámicas, la capacidad de concentrarse en los glóbulos rojos (eritrocitos). Esto conduce a las siguientes características relevantes para la terapia o a las siguientes ventajas:

1. la modificación descrita permite que las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser ante todo administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral. La absorción de las sustancias del invento en los eritrocitos impide que sean extraídas de la sangre durante el (primer) paso a través del hígado, impidiendo así su metabolismo y excreción.

2. La modificación descrita conduce a una reducción de los efectos indeseados de estas sustancias en el hígado, en comparación con la sustancia de partida no sustituida.
3. La acumulación en los eritrocitos en una cantidad que es múltiplo de la concentración en plasma puede ser establecida, en particular, cuando la actividad en los eritrocitos constituye el objetivo de la terapia. Esto sucede con la invasión parasitaria de los eritrocitos, por ejemplo, en el caso de la malaria.
4. Casi todas las hormonas endógenas, las sustancias trans-misoras y muchos principios activos están limitados en su aplicabilidad terapéutica debido a su metabolismo veloz y a su rápida excreción. La modificación que propone el invento conduce a una prolongación decisiva del tiempo de permanencia de la sustancia activa en el organismo, gracias a la formación de un sistema de reservorio de liberación lenta en los eritrocitos. Se evita la aparición de un nivel muy alto en plasma justo después de la aplicación. Esto constituye una ventaja, en particular, en el caso de todas las sustancias que despliegan su actividad en el sistema nervioso central y periférico y también sobre los vasos sanguíneos.
5. El presente invento describe, entre otras cosas, profármacos. Los profármacos se unen a los eritrocitos. El efecto terapéutico deseado se produce por la liberación (hidrolítica) del principio activo a partir de su profármaco.

Los compuestos del invento son, en principio, aplicables junto con una aplicación transcutánea, una inhalación o una inyección. Sin embargo, las propiedades relevantes para la terapia o las ventajas de los profármacos del invento son mejor aprovechadas, en particular, cuando se las administra por vía oral.

Por lo general, el éxito de una farmacoterapia depende en forma decisiva de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los agentes terapéuticos en cuestión. Por otra parte, para el éxito de la terapia también es decisiva la forma de presentación del medicamento. Esta última tiene una influencia decisiva sobre la aplicabilidad de un principio activo por el médico o el paciente y sobre la condescendencia o disposición ("compliance") del paciente. Es sabido que una forma de terapia oral garantiza una mejor disposición ("compliance") que cualquier otra forma de administración.

Un motivo de la gran aceptación de la aplicación por vía oral es, por un lado, la simplicidad de la aplicación y la facilidad de control de la terapia. La "compliance" sobresaliente de la aplicación por vía oral también debería estar motivada por nuestra costumbre de incorporar por la boca los alimentos, líquidos y productos alimenticios placenteros. Otros procedimientos de aplicación pueden ser considerados lesivos o antinaturales, lo cual actúa como agravante, en particular, en lo que respecta a las formas terapéuticas de mayor duración.

La figura 1 muestra la distribución de la radioactividad total de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J 1045 vs. ^3H -J 995 después de una administración única por vía oral.

La figura 2 ilustra el principio del invento tomando como ejemplo el compuesto J995.

La figura 3 muestra la síntesis química de un sulfamato de estradiol enlazable (J1242) y la inmovilización de este ligando.

Las figuras 4 y 5 muestran los análisis de una fracción de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western.

Grupos funcionales

El grupo funcional puede ser, en principio, cualquier grupo a través del cual pueda ser introducido, eventualmente por medio de un separador, un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos del invento presentan preferentemente la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1 y el $\boxed{\text{principio activo}}$ presenta en su forma libre un $\boxed{\text{grupo funcional}}$.

Cuando n es 0, el grupo funcional es preferentemente 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 $=\text{N}-\text{OH}$ ó $=\text{N}-\text{NH}_2$ que con el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ó $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

un grupo $-\text{NHR}$ que con el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo

-NR-SO₂NH₂, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, o un grupo -SH que con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -S-SO₂NH₂.

Cuando n es 1, el grupo funcional puede ser un grupo -COOH (o un grupo derivado de este grupo tal como, por ejemplo, un grupo éster), el cual junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -C(O) - separador- SO₂NH₂.

Cuando n es 1, el grupo funcional también puede ser un grupo -YH que junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo - Y - separador - SO₂NH₂, en donde Y representa S, O o NR⁴, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o en donde NR⁴ forma parte de un sistema heterocíclico.

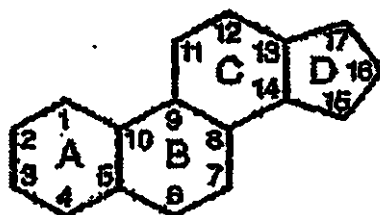
Principios activos

El principio activo puede ser, en general, cualquier principio activo que presente un grupo funcional, por medio del cual pueda estar unido, eventualmente a través de un separador, al grupo -SO₂NR¹R².

El principio del invento es particularmente apropiado para las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas que tienen propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass". Gracias a la modificación descrita estas sustancias pueden ser ante todo administradas efectivamente por vía oral o mejoran significativamente su actividad oral.

El principio del invento es particularmente apropiado para los siguientes principios activos o las siguientes clases de principios activos:

las hormonas que pueden ser descritas por medio de la estructura básica que se indica a continuación y que en la molécula presentan al menos un grupo funcional, preferentemente uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente, al cual puede ser acoplado el grupo $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.



Los anabólicos o andrógenos que en la posición 3 ó 17 presentan preferentemente un grupo OH o C=O. Como ejemplos de estos anabólicos se pueden nombrar la nandrolona, mentenolona, trenbolona (grupo funcional: C=O u OH) y la prasterona (grupo funcional: C=O u OH), mientras que como ejemplos de estos andrógenos se pueden mencionar la mesterolona, dehidroepiandrosterona y la testosterona (grupo funcional: C=O u OH).

Los antiandrógenos tales como el Casodex® (grupo funcional: OH) y la ciproterona o el acetato de ciproterona (grupo funcional: OH, C=O).

Los gestágenos que preferentemente en posición 3 o 17 presentan un grupo OH o C=O tales como, por ejemplo, dienogest, levonorgestrel, hidroxiprogesterona, noretisterona, también los gestágenos que derivan del etinilestradiol o de la 17α -hidroxiprogesterona o de la 19-nortestosterona (grupos funcionales: 17-OH, 3-C=O), y la drospirenona (grupo funcional: C=O).

Los estrógenos que en calidad de grupo funcional presentan preferentemente un grupo 3-, 16 o 17-hidroxil y/o 17-carbonilo, tales como el estradiol, estriol o la estrona (grupos funcionales: grupo OH, grupo C=O).

Los glucocorticoides tales como la cortisona, dexametasona y prednisona (grupos funcionales: OH, C=O).

Los amebicidas tales como metronidazol, clorotetraciclina, oxitetraciclina, demeciclina y tetraciclina (grupo funcional: OH) y también la cloroquina (grupo funcional: NH).

Los antidiuréticos tales como la vasopresina, desmopresina, felipresina, lipresina, ornipresina y terlipresina (grupo funcional: NH).

Las antigonadotropinas tales como el danazol y la paroxipropiona (grupo funcional: OH).

Los terapéuticos para la úlcera tales como la prostaglandina misoprostol (grupo funcional: OH).

Los agonistas del receptor de dopamina tales como la dopamina, lisurida y pergolida (grupo funcional: OH y/o NH) y también la dopamina (grupo funcional: OH).

Los neurofármacos y los agentes contra el cáncer.

Los péptidos tales como la GnRH y otros péptidos con actividad reguladora hipotalámica.

Los agentes antimalaria tales como el arteeter, artemeter, artemisina, artesunato (grupo funcional: OH, C=O), cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina (grupo funcional: NH), mefloquina (grupo funcional: NH, OH), proguanil (grupo funcional: C=NH), cinchonidina, cinchonina (grupo funcional: OH), hidroxicloroquina (grupo funcional: OH, NH), pamaquina,

primaquina, pirimetamina (grupo funcional: NH) y también la quinina y los derivados de la quinina tales como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina y sulfato de quinina (grupo funcional: OH).

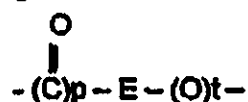
Espaciador

Por "espaciador" se entiende en el marco del invento una cadena carbonada y/o uno o varios grupos arilo entre el grupo $-SO_2NHR$ y el grupo funcional del principio activo.

Por motivos que atañen a la disponibilidad biológica y al transporte a través de las membranas, los compuestos del invento presentan preferentemente un peso molecular inferior a 600.

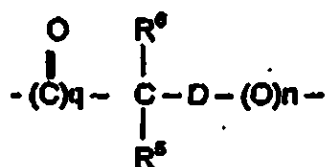
Cuando el grupo funcional es un grupo $-COOH$, el separador es preferentemente un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S, O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono o un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y B se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileo, un grupo alquilenarileo o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

Cuando el grupo funcional es un grupo $-YH$, el espaciador es preferentemente un grupo



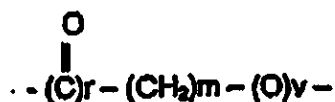
en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileo, un grupo alquilenarileo o un grupo al-

quilenalrilenalquileno, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos, o un grupo



en donde q y n son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, el cual puede estar eventualmente sustituido, o

un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

En el marco del invento se entiende por "grupo alquileo" un grupo alquileo de cadena recta o ramificada con 1 (ó 2) a 20, preferentemente 1 (ó 2) a 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. El o los sutituyentes pueden elegirse entre los grupos alquilo(C₁₋₄), los grupos alcoxi(C₁₋₄), los grupos acilo(C₁₋₄), los átomos de halógeno tales como los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo. Como ejemplos de un grupo alquileo se pueden nombrar los grupo de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno y undecileno, los cuales pueden ser de cadena recta o ramificada y pueden estar eventualmente

sustituídos con uno o varios de los sustituyentes anteriormente mencionados.

En el marco del invento, la expresión "grupo alquileo" también abarca un grupo alquenoileno y alquinoileno de 2 (ó 3) a 20, preferentemente 2 (ó 3) a 10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada y eventualmente sustituidos con los sustituyentes anteriormente mencionados. Los ejemplos de los grupos de alquenoileno o alquinoileno derivan de los ejemplos de los grupos de alquileno mencionados más arriba, los cuales pueden contener una o varios dobles enlaces o triples enlaces (hasta 4).

En el marco del invento, la expresión "grupo alquileo" también abarca un grupo cicloalquileo de 5 a 20, preferentemente 5 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. Como ejemplos se puede nombrar el grupo ciclopentileno o ciclohexileno.

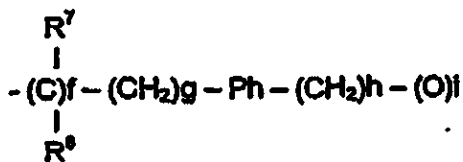
En el marco del invento se entiende por "grupo arileno" un grupo arileno de 6 a 20 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. El o los sustituyentes se pueden elegir entre los átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo alcoxi (C₁₋₄), un grupo acilo o un grupo alquilo (C₁₋₄). Ejemplos de grupos arileno son un grupo de fenileno, un grupo de halógenofenileno, un grupo de hidroxifenileno o un grupo de naftileno, prefiriéndose el grupo fenileno.

En el marco del invento también se entiende por grupo arileno un grupo de heteroarileno de 5 a 20 átomos de carbono.

no, en donde 1 a 3 átomos de carbono pueden estar reemplazados por un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno. Los ejemplos de los grupos de heteroarileno derivan de un anillo de piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazina, pirimidina y piridazina.

En el marco del invento se entiende por "grupo de alquilenarileno" un grupo alquileno de 1 a 14 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada, que se encuentra unido a un grupo arileno de 6 a 19 átomos de carbono. Para ambos radicales son válidas, con excepción del número de átomos de carbono, las definiciones indicadas más arriba para el grupo alquileno y el grupo arileno. Como ejemplo de un grupo de alquilenarileno se puede mencionar un grupo de bencilideno o un grupo de bencilideno sustituido, en el cual uno de los dos átomos de hidrógeno del grupo metileno está reemplazado por un grupo alquilo (C₁₋₄).

En el marco del invento se entiende por "grupo de alquilenarilenalquileno" un grupo alquileno de 1 a 13 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada, que se encuentra unido a un grupo arileno de 6 a 18 átomos de carbono, el cual, a su vez, se encuentra unido a un grupo alquileno de 1 a 13 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada. Para ambos tipos de grupo son válidas, con excepción del número de átomos de carbono, las definiciones indicadas más arriba para el grupo alquileno y el grupo arileno. Se prefiere el grupo



en donde f e i son 0 ó 1, g y h son un número del 1 al 5 y R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄).

Como ejemplo de un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono se puede nombrar un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terbutilo.

Como ejemplo de un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono se puede nombrar un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y terbutoxi.

Como ejemplo de un grupo acilo (C₁₋₄) se puede nombrar un grupo acetilo, propionilo o butirilo.

En el presente invento se entiende por átomo de halógeno un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Composiciones farmacéuticas

El invento también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto conforme al invento, junto con excipientes y/o sustancias auxiliares aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los medicamentos del presente invento se preparan de manera en sí conocida y, según el tipo de aplicación deseada, se llevan a una dosis adecuada junto con excipientes y/o diluyentes líquidos o sólidos usuales y con sustancias auxiliares usualmente empleadas. Para la forma de administración oral de preferencia se preparan preferentemente comprimidos, comprimidos en capas, grageas, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones o suspensiones, incluyendo también los sistemas de liberación lenta.

Los medicamentos en forma de comprimidos pueden ser preparados, por ejemplo, por mezclado del principio activo con sustancias auxiliares conocidas tales como la dextrosa, el azúcar, el sorbitol, el manitol, la polivinilpirrolidona, los agentes espesantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, los agentes ligantes tales como el almidón o la gelatina, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco. Los comprimidos también pueden estar compuestos por varias capas o contener una muesca.

Las grageas se preparan por cobertura de los núcleos preparados de manera análoga a la de los comprimidos con agentes usualmente empleados en las coberturas de grageas. Entre estos agentes se pueden mencionar, p.ej., la polivinilpirrolidona, la goma arábiga, el talco, el dióxido de titanio o el azúcar. La envoltura de la gragea también puede estar compuesta por varias capas, para lo cual se emplean, p.ej., las sustancias auxiliares mencionadas más arriba.

Para mejorar el sabor de las soluciones o suspensiones que contienen el principio activo del invento se pueden emplear sustancias tales como la sacarina, el ciclamato o el azúcar y/o las sustancias aromatizantes tales como la vainilla o el extracto de naranja. Dichas soluciones o suspensiones también pueden estar mezcladas con agentes auxiliares de suspensión tales como la carboximetilcelulosa sódica, o con agentes conservantes tales como el ácido p-hidroxibenzoico.

La preparación de las cápsulas puede ser llevada a cabo por mezclado del medicamento con sustancias portadoras tales

como la lactosa o el sorbitol, las cuales son luego introducidas en las cápsulas.

La preparación de supositorios se lleva a cabo preferentemente por mezclado del principio activo con materiales portadores adecuados tales como las grasas neutras o los polietilenglicoles o sus derivados.

A partir del efecto de liberación asistida se obtiene una gran biodisponibilidad oral del principio activo, lo cual permite, por un lado, una dosificación muy baja del sulfamato y, por otro lado, una aplicación en intervalos más grandes.

Es decir, las dosis para la administración por vía oral de los compuestos del invento, cuando se los emplea como profármacos, pueden ser mucho menores que cuando se administra el propio principio activo contenido en el profármaco, y la administración del principio activo puede ser realizada en intervalos mayores.

Para el J995 se descubrió que, por ejemplo, una unidad de dosificación única de 20 - 300 µg de sulfamato de estrógeno no puede corresponder a un intervalo de aplicación de 1 a 3 días, una de 0,5 a 5,0 mg de sulfamato de estrógeno a un intervalo de aplicación de 5 a 10 días, o una de 2,0 a 20 mg de sulfamato de estrógeno para un intervalo de aplicación de 20 a 40 días.

Los compuestos, los principios activos y los espaciadores del invento pueden ser obtenidos en los comercios o pueden ser preparados conforme a procedimientos conocidos en la literatura [véase, por ejemplo, S. Schwarz y col., Steroids 61 (1996), págs. 710 a 717; Pharmazie 30 (1975) pág. 17 y

subsiguientes, las solicitudes de patente mundial WO96/05216, WO97/14712, WO93/05064, la solicitud de patente alemana DE-A-1203042, Appel, Senkpiel, Chem. Ber. 92 (1959), 1102-1104, G. Weiss, G. Schulze, Justus Liebigs Ann. Chem. 729 (1969) 40-51, M. J. Reed y col., Pharm Sci. (1996) 11-16, U.G. Sahm y col., Pharm. Sci. (1996) 17-20].

Descripción de las ventajas del principio del invento:

Los sulfamatos de estrógeno son profármacos de los estrógenos, los cuales tras la administración por vía oral presentan propiedades farmacocinéticas diferentes a las de los estrógenos y cinéticas comparables a las alcanzadas durante la administración transdérmica. Después de la administración por vía oral, el sulfamato de estradiol es reabsorbido por el tracto gastrointestinal y es incorporado o unido a los eritrocitos. Debido a la absorción en los eritrocitos o a la unión a los eritrocitos se evita la extracción del sulfamato de la sangre durante el (primer) paso a través del hígado y así también su metabolismo y excreción, por lo cual el sulfamato de estradiol exhibe, entre otras cosas, una estrogenidad hepática reducida. El sulfamato de estradiol se acumula en los eritrocitos en una cantidad que es múltiplo (factor: 98:2) de la concentración en plasma, formándose así un reservorio de sulfamato de estradiol que permite la liberación lenta de dicha droga a los tejidos periféricos y a los tejidos de destino (véase la figura 2). Esto permite la prolongación del tiempo de permanencia del sulfamato de estradiol en el organismo y evita la aparición de niveles muy altos en plasma.

El sulfamato de estradiol está caracterizado por lo siguiente:

- (a) la absorción del profármaco en los eritrocitos o la unión del profármaco a los eritrocitos y
- (b) concentración o acumulación del profármaco en los eritrocitos en una cantidad múltiplo de la concentración en plasma (efecto reservorio)
- (c) liberación lenta del principio activo a partir del reservorio.

A partir de estas características se obtienen las siguientes ventajas:

- niveles muy parejos e incesantes del principio activo en sangre debido al efecto de reservorio,
- una biodisponibilidad oral alta del principio activo, lo cual permite, por un lado, el empleo de dosis muy bajas de sulfamato y, por otro lado, la aplicación en intervalos más grandes,
- disminución de la variación individual del nivel en sangre y
- disminución del efecto estrogénico hepático.

Identificación de la proteína portadora específica para sulfamato de estradiol en eritrocitos

En la figura 3 se muestra la síntesis química de un sulfamato de estradiol enlazable (J1242). Dicha síntesis se encuentra descrita por S. Schwarz y col. en Steroids 64 (1999), 460-471.

Después de inmovilizar el derivado de sulfamato de estradiol sobre el material de la columna (E-AH-Sepharosa) se

separó a través de la columna la proteína del producto de la lisis de eritrocitos. La proteína, que es la responsable de la unión del sulfamato de estradiol a los eritrocitos, fue adsorbida sobre la superficie de la columna para cromatografía de afinidad. Después de lavar y eluir la proteína retenida en la columna con una solución tampón de acetato, se analizó el eluato mediante el empleo de la técnica de transferencia de mancha Western (véase las figuras 4 y 5).

Como resultado se obtuvo que el sulfamato de estradiol se une en eritrocitos a la carboanhidrasa II (hCA II). La cromatografía de afinidad muestra que los componentes proteicos de los eritrocitos se unen en forma específica. Este resultado no descarta la unión del sulfamato de estradiol y de las sustancias del invento a otra proteína en eritrocitos, cuando la afinidad de esta proteína por J1242 se ubica por detrás de la hCAII retenida.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto que actuando como profármaco y/o sustancia portadora posibilita la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, caracterizado porque la absorción en y/o la unión a los eritrocitos del compuesto está posibilitada por la presencia de un grupo



en donde R^1 y R^2 representan independientemente 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 según la reivindicación 1, cuya absorción en los eritrocitos y/o cuya unión a los eritrocitos transcurre a través de la hemoglobina, las proteínas de membrana y/o la carboanhidrasa.

3.- Compuesto según la reivindicación 1 y/o 2, cuya absorción en los eritrocitos y/o cuya unión a los eritrocitos ocasiona la formación de un reservorio del principio activo en los eritrocitos, por lo que una parte preponderante del principio activo presente en el cuerpo se encuentra en los eritrocitos.

4.- Compuesto según la reivindicación 3, el cual se acumula en los eritrocitos en un factor de 10 a 1000 por encima del nivel en plasma.

5.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en cuyo caso se trata de un compuesto que despliega su actividad en los eritrocitos.

6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por ser un profármaco con la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1, R^1 y R^2 tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y el principio activo presenta en su forma libre un grupo funcional.

7.- Compuesto según la reivindicación 6, en el cual uno de los radicales R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

8.- Compuesto según la reivindicación 7, en el cual R^1 y R^2 representan un átomo de hidrógeno.

9.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el compuesto y/o el principio activo contenido en el compuesto impide la invasión de parásitos a los eritrocitos.

10.- Compuesto según la reivindicación 9, en el cual el principio activo es un agente anti-malaria tal como el arteeter, artemeter, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, proguanil, cinconidina, cinconina, hidroxiclороquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina, quinina o un derivado de la quinina tal como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromohidrato de quinina, diclorohidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorohidrato de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

11.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual el efecto terapéutico deseado se obtiene por liberación, en particular por hidrólisis, del principio activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos.

12.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el cual n es 0 y el grupo funcional es un grupo $-OH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-O-SO_2NH_2$,

un grupo $=O$ que se transforma en un grupo $=N-OH$ ó $=N-NH_2$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $=N-O-SO_2NH_2$ ó

$=N-NH-SO_2NH_2$,

un grupo $-NHR$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-NR-SO_2NH_2$, en donde R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, o

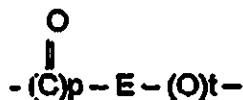
un grupo $-SH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-S-SO_2NH_2$.

13.- Compuesto según la reivindicación 6, en el cual n es 1 y el grupo funcional es un grupo $-COOH$ que junto con el separador y con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-C(O) -$ separador $-SO_2NH_2$.

14.- Compuesto según la reivindicación 11, en el cual el separador es un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S , O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo, y B se elige entre un grupo alquilenos, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquilenos, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

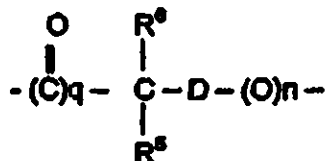
15.- Compuesto según la reivindicación 8, en el cual n es 1 y el grupo funcional es un grupo -YH que junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo - Y - separador - SO₂NH₂, en donde Y representa S, O o NR⁴, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo, o en donde NR⁴ forma parte de un sistema heterocíclico.

16.- Compuesto según la reivindicación 15, en el cual el separador es un grupo



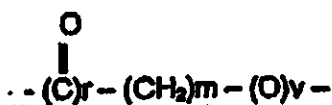
en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenalrilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

17.- Compuesto según la reivindicación 15, en el cual el separador es un grupo



en donde q y n son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, el cual puede estar eventualmente sustituido.

18.- Compuesto según la reivindicación 13, en el cual el separador es un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

19.- Compuesto según una de las reivindicaciones 16 a 18, en el cual el grupo funcional es un grupo -OH.

20.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y/o 20, en el cual el principio activo se elige entre los andrógenos, anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, antidiuréticos, antigonadotrópicos, los terapéuticos para la úlcera, neurofármacos, los antagonistas del receptor de dopamina, la dopamina, apomorfina, melatonina y los péptidos tales como la GnRH y otros péptidos con actividad regulatoria hipotalámica.

21.- Compuesto según la reivindicación 20, en el cual el principio activo es un andrógeno y el grupo funcional es el grupo 17-hidroxilo o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

22.- Compuesto según la reivindicación 21, en donde el andrógeno es la testosterona.

23.- Compuesto según la reivindicación 20, en donde el principio activo es un estrógeno y el grupo funcional es un grupo 3-, 16- ó 17-hidroxilo o un grupo 17-carbonilo.

24.- Compuesto según la reivindicación 23, en donde el principio activo se elige entre el estradiol, el estriol o la estrona.

25.- Compuesto según la reivindicación 20, en donde el principio activo es un gestágeno y el grupo funcional es un grupo 17-hidroxilo o un grupo 3-carbonilo.

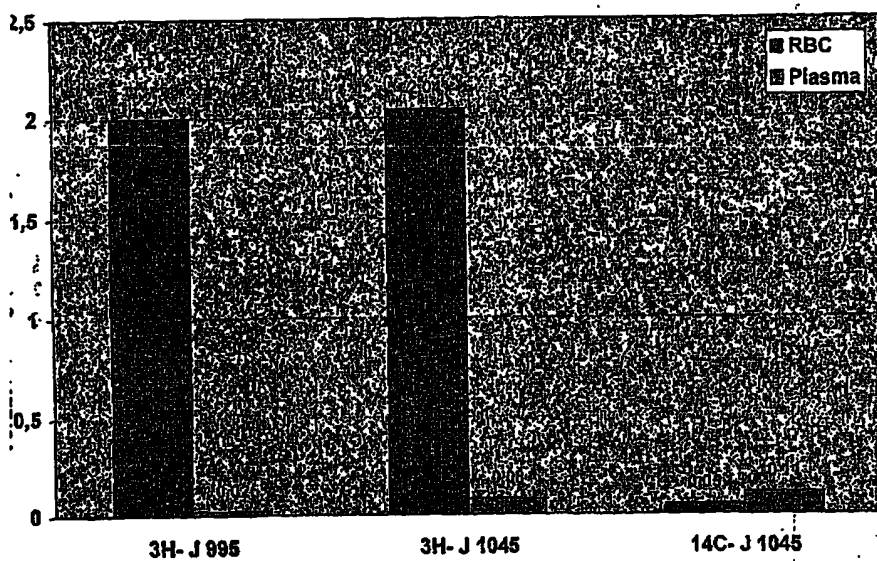
26.- Compuesto según la reivindicación 25, en donde el principio activo se elige entre la noretisterona, el dienogest, la drospirenona o el levonorgestrel.

64

Figura 1

Distribución de la radioactividad total de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J1045 vs. ^3H -J995 después de una administración única por vía oral

% de dosis administrada/ml; 1 h después de la administración única (RBC = eritrocitos)



64

Figura 2

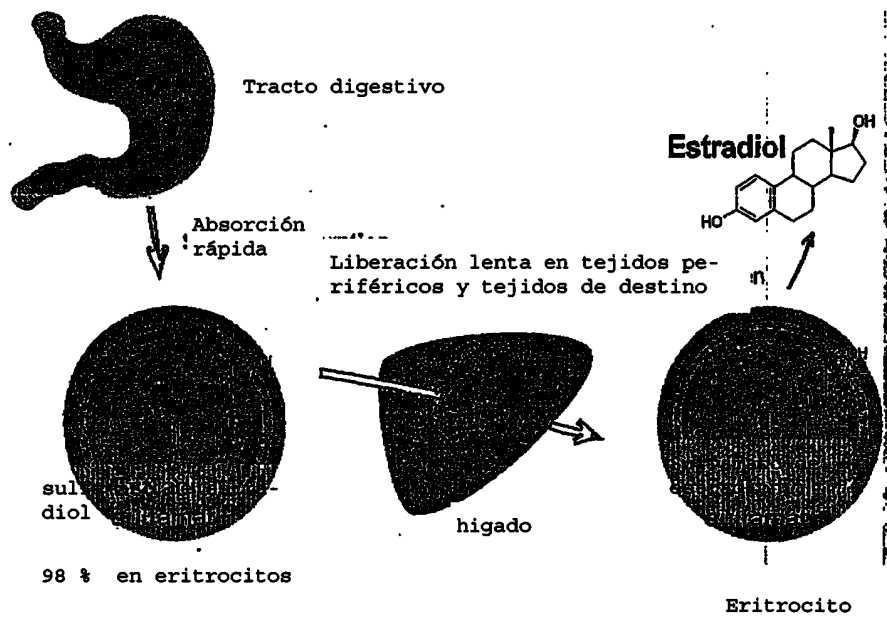
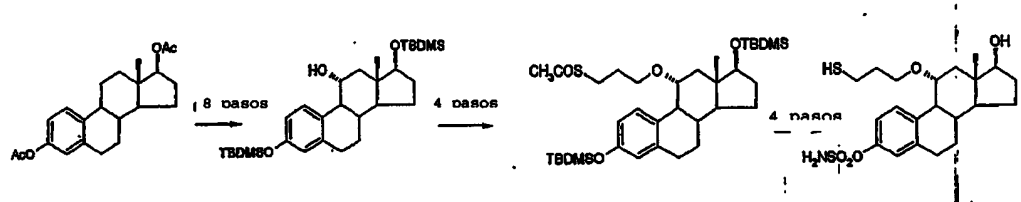
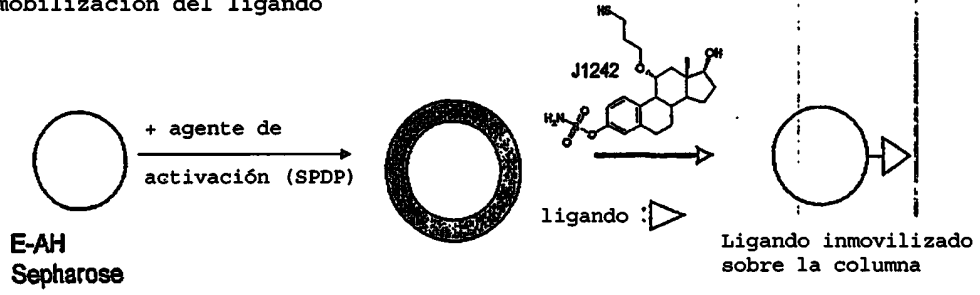


Figura 3

Síntesis química de un sulfamato de estradiol en-



Inmovilización del ligando



66

Figura 4

Análisis de una fracción proveniente de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western

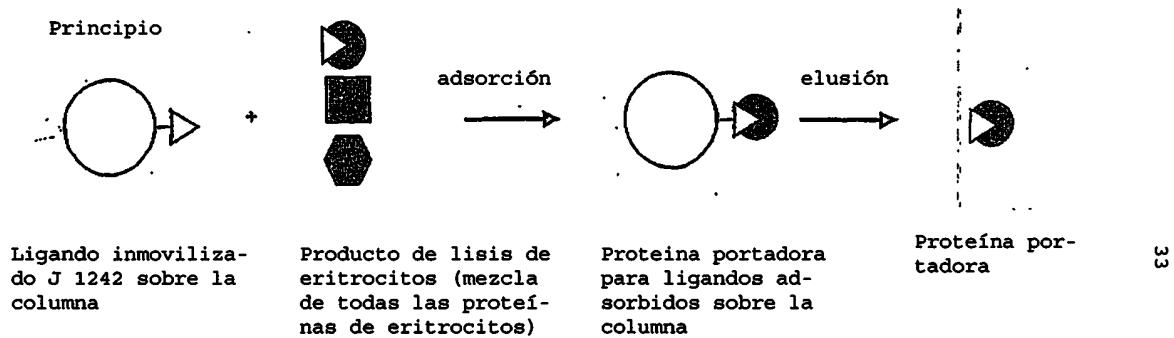
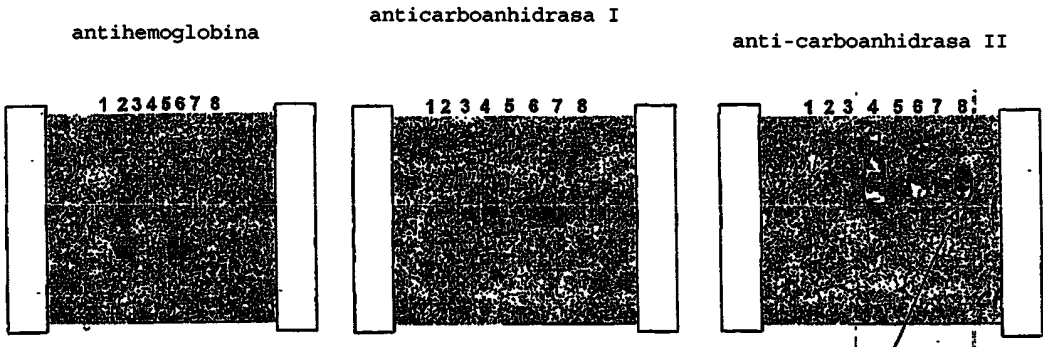


Figura 5

Análisis de una fracción proveniente de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western



Fila (carril)
Nº1: marcador Rainbow
Nº2: hemoglobina (sigma)
Nº3: carboanhidrasa I (sigma)
Nº4: carboanhidrasa II (sigma)
Nº5: seroalbúmina humana (purificada)
Nº6: extracto total
Nº7: lavado
Nº8: eluato

Resultado: El sulfamato de estradio se une a la carboanhidrasa II

8

RESUMEN

El presente invento se refiere a los compuestos que actuando como profármacos y/o sustancias portadoras permiten la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, estando la absorción en y/o la unión a los eritrocitos de estos compuestos posibilitada por la presencia de un grupo $-SO_2NR^1R^2$, en donde R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo. Los profármacos del invento permiten que los principios activos tales como las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral.

|Compuestos con un grupo de sulfonamida, y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos

El presente invento se refiere a los compuestos que actúan como profármacos y/o como sustancias portadoras, permitiendo así la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos.

El objetivo del presente invento es lograr que los principios activos tales como las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral.

Este objetivo se logra incorporando en el principio activo un grupo de sulfonamida eventualmente sustituido como elemento de "anclaje o sujeción", el cual posibilite la absorción en o la unión a los eritrocitos.

Por consiguiente, el presente invento se refiere a los compuestos que actuando como profármacos y/o sustancias portadoras permiten la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, estando la absorción en y/o la unión a los eritrocitos de estos compuestos posibilitada por la presencia de un grupo



en donde R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo.

Es preferible que uno de los radicales R^1 y R^2 represente un átomo de hidrógeno, siendo particularmente preferible que ambos radicales R^1 y R^2 representen un átomo de hidrógeno.

Los compuestos N-monosustituídos o N,N-disustituídos del invento pueden presentar uno o dos sustituyentes de N-alquilo, N-alquenilo, N-cicloalquilo, N-acilo o N-arilo, cada uno de los cuales tiene preferentemente hasta 10 átomos de carbono. R^1 y/o R^2 representan, en particular, un grupo alquilo o acilo de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos son el grupo metilo, etilo, propilo o isopropilo o sus correspondientes derivados de acilo. Entre los grupos de arilo se encuentran, por ejemplo, el grupo de fenilo o de toli-lo. Entre los grupos de cicloalquilo se puede nombrar, por ejemplo, un grupo de ciclopentilo o de ciclohexilo.

Existen datos que aseguran que durante la administración por vía oral, los restos R^1 y R^2 , cuando son distintos de un átomo de hidrógeno, se escinden y son reemplazados por un átomo de hidrógeno, de manera que el responsable de la absorción en y/o la unión a los eritrocitos no es el grupo $-SO_2NR^1R^2$, sino el grupo $-SO_2NH_2$. En la figura 1 se representa un diagrama que muestra la diferencia en la distribución de actividad del tritio y del ^{14}C en los eritrocitos y en plasma después de la administración por vía oral del (N-acetil)sulfamato de 17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo (J1045, en donde el sustituyente de acilo está marcado con ^{14}C y la estructura de estercide está marcada con ^3H). Tal como se puede apreciar en la figura, el sustituyente de acilo del radical sulfamato marcado con ^{14}C no está presente en la san-

gre después de la administración por vía oral. Los datos también muestran que, en comparación con el plasma, las sustancias del invento se concentran en el compartimento correspondiente a los eritrocitos.

Por consiguiente, el grupo de sulfonamida preferido del invento también se puede formar una vez adentro del organismo, a partir de grupos de sulfonamida N-monosustituidos o N,N-disustituidos como, por ejemplo, las N-acilsulfonamidas.

Dentro del marco del presente invento se entiende por profármaco un medicamento en sí totalmente inactivo desde el punto de vista biológico, el cual es transformado en el principio activo propiamente dicho una vez que ha sido incorporado al organismo. Además de los efectos del principio activo, el profármaco puede presentar otros efectos farmacológicos. Cuando estos efectos son los predominantes o son un fiel trasunto de los efectos relevantes para la terapia, entonces los compuestos del invento deben ser considerados en estos casos límites como los propios principios activos, y no solamente como profármacos ("sustancias portadoras").

La absorción de los compuestos en los eritrocitos y/o la unión de los compuestos a los eritrocitos se lleva a cabo a través de la hemoglobina, las proteínas de membrana y/o las carboanhidrasas, es decir, la carboanhidrasa I (hCAI) y II (hCAII).

Debido a la absorción de los compuestos en los eritrocitos y/o a la unión de los compuestos a los eritrocitos se obtiene una acumulación o un reservorio del principio activo en los eritrocitos, de manera que una parte preponderante del

principio activo presente en el cuerpo se encuentra en los eritrocitos.

Dentro del marco del presente invento se entiende por "formación de un reservorio" que el compuesto (o el principio activo) se ha concentrado en los eritrocitos en un factor de 10 a 1000, preferentemente de 20 a 1000, más preferentemente de 30 a 1000, por encima del nivel en plasma. Este factor se determina después de separar por centrifugación los eritrocitos y el plasma y de determinar la concentración de la sustancia del invento en los eritrocitos y en el plasma. Para el sulfamato de estradiol (J995) se encontró que en todo momento el factor mencionado más arriba es de 98:2.

En el caso de los compuestos del invento se puede tratar básicamente de compuestos que despliegan su actividad en los eritrocitos. En este caso, los compuestos y/o el principio activo contenido en los compuestos inhiben preferentemente la invasión de parásitos a lo eritrocitos, la cual, por ejemplo en la malaria, es un aspecto fundamental de la enfermedad.

Los compuestos presentan preferentemente la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1, R^1 y R^2 tienen el significado indicado más arriba y el $\boxed{\text{principio activo}}$ presenta en su forma libre al menos un $\boxed{\text{grupo funcional}}$, y en donde preferentemente al menos uno de los radicales R^1 y R^2 representa un átomo de hidrógeno, siendo de particular preferencia que ambos radicales representen un átomo de hidrógeno.

Cuando los compuestos actúan como profármacos, el efecto terapéutico deseado se obtiene por liberación, en particular por hidrólisis, del principio activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos. Para el compuesto J995 se comprobó que dicho compuesto es estable en los eritrocitos, produciéndose la liberación del principio activo a partir del profármaco recién en el plasma o en los tejidos.

Cuando n es 0, el grupo funcional es preferentemente un grupo $-OH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-O-SO_2NH_2$,

un grupo $=O$ que se transforma en un grupo $=N-OH$ ó $=N-NH_2$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $=N-O-SO_2NH_2$ ó $=N-NH-SO_2NH_2$,

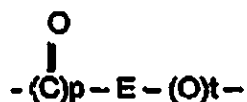
un grupo $-NHR$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-NR-SO_2NH_2$, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, tal como es el caso, por ejemplo, de la melatonina o de algunos de los agentes anti-malaria citados, o

un grupo $-SH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-S-SO_2NH_2$.

Cuando n es 1, el grupo funcional es preferentemente un grupo $-COOH$ o un grupo derivado de este grupo tal como, por ejemplo, un grupo éster, el cual junto con el separador y con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-C(O) - \text{separador} - SO_2NH_2$, siendo el separador en este caso un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S , O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos

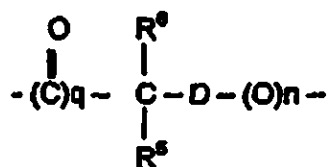
de carbono o un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y B se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

Cuando n es 1, el grupo funcional también es preferentemente un grupo -YH que junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo - Y - separador - SO₂NH₂, en donde Y representa S, O o NR⁴, siendo R⁴ un átomo de hidrógeno, un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o donde NR⁴ forma parte de un sistema heterocíclico, siendo el separador un grupo



en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos, o

siendo el separador un grupo



en donde n y q son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, o siendo el separador un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

Por razones de simplicidad se explicó la estructura de los compuestos del invento en base al grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Lo dicho para el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ también puede ser aplicado correspondientemente al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

El principio activo puede ser, en general, cualquier principio activo que presente al menos uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente y que por medio de dicho grupo pueda estar unido, eventualmente a través de un separador, al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

El principio activo se elige preferentemente entre los andrógenos, anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, anti-diuréticos, antigonadotrópicos, los terapéuticos para la úlcera, neurofármacos, los antagonistas del receptor de dopamina, la dopamina, apomorfina, melatonina y los péptidos tales como GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) y otros péptidos con actividad regulatoria hipotalámica.

El principio activo es preferentemente un andrógeno tal como la testosterona, en donde el grupo funcional es el grupo 17-hidroxí o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

El principio activo es preferentemente un estrógeno tal como el estradiol, el estriol o la estrona, en donde el grupo funcional es un grupo 3-, 16- ó 17-hidroxí o un grupo 17-carbonilo.

El principio activo es preferentemente un gestágeno tal como la noretisterona, el dienogest, la drospirenona o el le-

vonorgestrel, en donde el grupo funcional es un grupo 17-hidroxi o un grupo 3-carbonilo.

El principio activo es preferentemente un agente anti-malaria tal como el arteeter, artemeter, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, proguanil, cinconidina, cinconina, hidroxiclороquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina y también la quinina o un derivado de la quinina tal como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

Los compuestos del invento (profármacos) le confieren a los medicamentos, además de sus propiedades farmacodinámicas, la capacidad de concentrarse en los glóbulos rojos (eritrocitos). Esto conduce a las siguientes características relevantes para la terapia o a las siguientes ventajas:

1. la modificación descrita permite que las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser ante todo administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral. La absorción de las sustancias del invento en los eritrocitos impide que sean extraídas de la sangre durante el (primer) paso a través del hígado, impidiendo así su metabolismo y excreción.

2. La modificación descrita conduce a una reducción de los efectos indeseados de estas sustancias en el hígado, en comparación con la sustancia de partida no sustituida.
3. La acumulación en los eritrocitos en una cantidad que es múltiplo de la concentración en plasma puede ser establecida, en particular, cuando la actividad en los eritrocitos constituye el objetivo de la terapia. Esto sucede con la invasión parasitaria de los eritrocitos, por ejemplo, en el caso de la malaria.
4. Casi todas las hormonas endógenas, las sustancias transmisoras y muchos principios activos están limitados en su aplicabilidad terapéutica debido a su metabolismo veloz y a su rápida excreción. La modificación que propone el invento conduce a una prolongación decisiva del tiempo de permanencia de la sustancia activa en el organismo, gracias a la formación de un sistema de reservorio de liberación lenta en los eritrocitos. Se evita la aparición de un nivel muy alto en plasma justo después de la aplicación. Esto constituye una ventaja, en particular, en el caso de todas las sustancias que despliegan su actividad en el sistema nervioso central y periférico y también sobre los vasos sanguíneos.
5. El presente invento describe, entre otras cosas, profármacos. Los profármacos se unen a los eritrocitos. El efecto terapéutico deseado se produce por la liberación (hidrolítica) del principio activo a partir de su profármaco.

Los compuestos del invento son, en principio, aplicables junto con una aplicación transcutánea, una inhalación o una inyección. Sin embargo, las propiedades relevantes para la terapia o las ventajas de los profármacos del invento son mejor aprovechadas, en particular, cuando se las administra por vía oral.

Por lo general, el éxito de una farmacoterapia depende en forma decisiva de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los agentes terapéuticos en cuestión. Por otra parte, para el éxito de la terapia también es decisiva la forma de presentación del medicamento. Esta última tiene una influencia decisiva sobre la aplicabilidad de un principio activo por el médico o el paciente y sobre la condescendencia o disposición ("compliance") del paciente. Es sabido que una forma de terapia oral garantiza una mejor disposición ("compliance") que cualquier otra forma de administración.

Un motivo de la gran aceptación de la aplicación por vía oral es, por un lado, la simplicidad de la aplicación y la facilidad de control de la terapia. La "compliance" sobresaliente de la aplicación por vía oral también debería estar motivada por nuestra costumbre de incorporar por la boca los alimentos, líquidos y productos alimenticios placenteros. Otros procedimientos de aplicación pueden ser considerados lesivos o antinaturales, lo cual actúa como agravante, en particular, en lo que respecta a las formas terapéuticas de mayor duración.

La figura 1 muestra la distribución de la radioactividad total de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J 1045 vs. ^3H -J 995 después de una administración única por vía oral.

La figura 2 ilustra el principio del invento tomando como ejemplo el compuesto J995.

La figura 3 muestra la síntesis química de un sulfamato de estradiol enlazable (J1242) y la inmovilización de este ligando.

Las figuras 4 y 5 muestran los análisis de una fracción de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western.

Grupos funcionales

El grupo funcional puede ser, en principio, cualquier grupo a través del cual pueda ser introducido, eventualmente por medio de un separador, un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos del invento presentan preferentemente la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1 y el $\boxed{\text{principio activo}}$ presenta en su forma libre un $\boxed{\text{grupo funcional}}$.

Cuando n es 0, el grupo funcional es preferentemente 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 $=\text{N}-\text{OH}$ ó $=\text{N}-\text{NH}_2$ que con el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo $=\text{N}-\text{O}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ó $=\text{N}-\text{NH}-\text{SO}_2\text{NH}_2$,

un grupo $-\text{NHR}$ que con el grupo $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ forma un grupo

-NR-SO₂NH₂, en donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, o un grupo -SH que con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -S-SO₂NH₂.

Cuando n es 1, el grupo funcional puede ser un grupo -COOH (o un grupo derivado de este grupo tal como, por ejemplo, un grupo éster), el cual junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo -C(O) - separador- SO₂NH₂.

Cuando n es 1, el grupo funcional también puede ser un grupo -YH que junto con el separador y con el grupo -SO₂NH₂ forma un grupo - Y - separador - SO₂NH₂, en donde Y representa S, O o NR⁴, en donde R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, o en donde NR⁴ forma parte de un sistema heterocíclico.

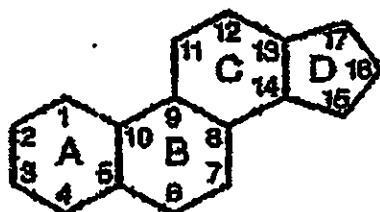
Principios activos

El principio activo puede ser, en general, cualquier principio activo que presente un grupo funcional, por medio del cual pueda estar unido, eventualmente a través de un separador, al grupo -SO₂NR¹R².

El principio del invento es particularmente apropiado para las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas que tienen propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass". Gracias a la modificación descrita estas sustancias pueden ser ante todo administradas efectivamente por vía oral o mejoran significativamente su actividad oral.

El principio del invento es particularmente apropiado para los siguientes principios activos o las siguientes clases de principios activos:

las hormonas que pueden ser descritas por medio de la estructura básica que se indica a continuación y que en la molécula presentan al menos un grupo funcional, preferentemente uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente, al cual puede ser acoplado el grupo $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.



Los anabólicos o andrógenos que en la posición 3 ó 17 presentan preferentemente un grupo OH o C=O. Como ejemplos de estos anabólicos se pueden nombrar la nandrolona, mentenolona, trenbolona (grupo funcional: C=O u OH) y la prasterona (grupo funcional: C=O u OH), mientras que como ejemplos de estos andrógenos se pueden mencionar la mesterolona, dehidroepiandrosterona y la testosterona (grupo funcional: C=O u OH).

Los antiandrógenos tales como el Casodex® (grupo funcional: OH) y la ciproterona o el acetato de ciproterona (grupo funcional: OH, C=O).

Los gestágenos que preferentemente en posición 3 o 17 presentan un grupo OH o C=O tales como, por ejemplo, dienogest, levonorgestrel, hidroxiprogesterona, noretisterona, también los gestágenos que derivan del etinilestradiol o de la 17α -hidroxiprogesterona o de la 19-nortestosterona (grupos funcionales: 17-OH, 3-C=O), y la drospirenona (grupo funcional: C=O).

Los estrógenos que en calidad de grupo funcional presentan preferentemente un grupo 3-, 16 o 17-hidroxí y/o 17-carbonilo, tales como el estradiol, estriol o la estrona (grupos funcionales: grupo OH, grupo C=O).

Los glucocorticoides tales como la cortisona, dexametasona y prednisolona (grupos funcionales: OH, C=O).

Los amebicidas tales como metronidazol, clorotetraciclina, oxitetraciclina, demeciclina y tetraciclina (grupo funcional: OH) y también la cloroquina (grupo funcional: NH).

Los antidiuréticos tales como la vasopresina, desmopresina, felipresina, lipresina, ornipresina y terlipresina (grupo funcional: NH).

Las antigonadotropinas tales como el danazol y la paroxipropiona (grupo funcional: OH).

Los terapéuticos para la úlcera tales como la prostglándina misoprostol (grupo funcional: OH).

Los agonistas del receptor de dopamina tales como la dopexamina, lisurida y pergclida (grupo funcional: OH y/o NH) y también la dopamina (grupo funcional: OH).

Los neurofármacos y los agentes contra el cáncer.

Los péptidos tales como la GnRH y otros péptidos con actividad regulatoria hipotalámica.

Los agentes antimalaria tales como el arteeter, artemeter, artemisina, artesunato (grupo funcional: OH, C=O), cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina (grupo funcional: NH), mefloquina (grupo funcional: NH, OH), proguanil (grupo funcional: C=NH), cinconidina, cinconina (grupo funcional: OH), hidroxiclороquina (grupo funcional: OH, NH), pamaquina,

primaquina, pirimetamina (grupo funcional: NH) y también la quinina y los derivados de la quinina tales como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina y sulfato de quinina (grupo funcional: OH).

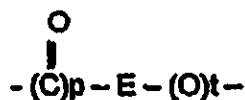
Espaciador

Por "espaciador" se entiende en el marco del invento una cadena carbonada y/o uno o varios grupos arilo entre el grupo $-SO_2NHR$ y el grupo funcional del principio activo.

Por motivos que atañen a la disponibilidad biológica y al transporte a través de las membranas, los compuestos del invento presentan preferentemente un peso molecular inferior a 600.

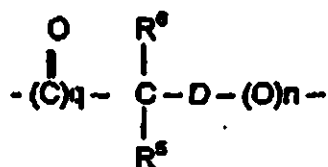
Cuando el grupo funcional es un grupo $-COOH$, el separador es preferentemente un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S , O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono o un grupo acilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y B se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

Cuando el grupo funcional es un grupo $-YH$, el espaciador es preferentemente un grupo

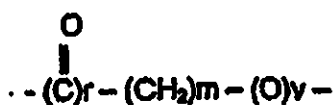


en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo al-

quilenalrilenalquileno, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos, o un grupo



en donde q y n son 0 ó 1, R⁵ y R⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, el cual puede estar eventualmente sustituido, o un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

En el marco del invento se entiende por "grupo alquileo" un grupo alquileno de cadena recta o ramificada con 1 (ó 2) a 20, preferentemente 1 (ó 2) a 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. El o los sutituyentes pueden elegirse entre los grupos alquilo(C₁₋₄), los grupos alcoxi(C₁₋₄), los grupos acilo(C₁₋₄), los átomos de halógeno tales como los átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo o un grupo carbonilo. Como ejemplos de un grupo alquileno se pueden nombrar los grupo de metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno y undecileno, los cuales pueden ser de cadena recta o ramificada y pueden estar eventualmente

sustituidos con uno o varios de los sustituyentes anteriormente mencionados.

En el marco del invento, la expresión "grupo alquileno" también abarca un grupo alquenileno y alquinileno de 2 (ó 3) a 20, preferentemente 2 (ó 3) a 10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada y eventualmente sustituidos con los sustituyentes anteriormente mencionados. Los ejemplos de los grupos de alquenileno o alquinileno derivan de los ejemplos de los grupos de alquileno mencionados más arriba, los cuales pueden contener una o varios dobles enlaces o triples enlaces (hasta 4).

En el marco del invento, la expresión "grupo alquileno" también abarca un grupo cicloalquileno de 5 a 20, preferentemente 5 a 10 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. Como ejemplos se puede nombrar el grupo ciclopentileno o ciclohexileno.

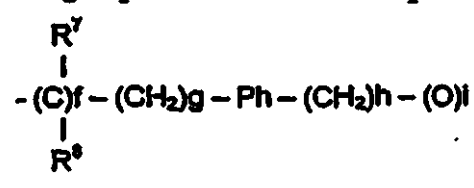
En el marco del invento se entiende por "grupo arileno" un grupo arileno de 6 a 20 átomos de carbono, el cual puede estar eventualmente sustituido. El o los sutituyentes se pueden elegir entre los átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo alcoxi (C₁₋₄), un grupo acilo o un grupo alquilo (C₁₋₄). Ejemplos de grupos arileno son un grupo de fenileno, un grupo de halógenofenileno, un grupo de hidroxifenileno o un grupo de naftileno, prefiriéndose el grupo fenileno.

En el marco del invento también se entiende por grupo arileno un grupo de heteroarileno de 5 a 20 átomos de carbo-

no, en donde 1 a 3 átomos de carbono pueden estar reemplazados por un átomo de azufre, oxígeno o nitrógeno. Los ejemplos de los grupos de heteroarileno derivan de un anillo de piridina, furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazina, pirimidina y piridazina.

En el marco del invento se entiende por "grupo de alquilenarileno" un grupo alquileno de 1 a 14 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada, que se encuentra unido a un grupo arileno de 6 a 19 átomos de carbono. Para ambos radicales son válidas, con excepción del número de átomos de carbono, las definiciones indicadas más arriba para el grupo alquileno y el grupo arileno. Como ejemplo de un grupo de alquilenarileno se puede mencionar un grupo de bencilideno o un grupo de bencilideno sustituido, en el cual uno de los dos átomos de hidrógeno del grupo metileno está reemplazado por un grupo alquilo (C₁₋₄).

En el marco del invento se entiende por "grupo de alquilenarilenalquileno" un grupo alquileno de 1 a 13 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada, que se encuentra unido a un grupo arileno de 6 a 18 átomos de carbono, el cual, a su vez, se encuentra unido a un grupo alquileno de 1 a 13 átomos de carbono y de cadena recta o ramificada. Para ambos tipos de grupo son válidas, con excepción del número de átomos de carbono, las definiciones indicadas más arriba para el grupo alquileno y el grupo arileno. Se prefiere el grupo



en donde f e i son 0 ó 1, g y h son un número del 1 al 5 y R⁷ y R⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁₋₄).

Como ejemplo de un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono se puede nombrar un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o terbutilo.

Como ejemplo de un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono se puede nombrar un grupo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y terbutoxi.

Como ejemplo de un grupo acilo (C₁₋₄) se puede nombrar un grupo acetilo, propionilo o butirilo.

En el presente invento se entiende por átomo de halógeno un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Composiciones farmacéuticas

El invento también se refiere a las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto conforme al invento, junto con excipientes y/o sustancias auxiliares aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los medicamentos del presente invento se preparan de manera en sí conocida y, según el tipo de aplicación deseada, se llevan a una dosis adecuada junto con excipientes y/o diluyentes líquidos o sólidos usuales y con sustancias auxiliares usualmente empleadas. Para la forma de administración oral de preferencia se preparan preferentemente comprimidos, comprimidos en capas, grageas, cápsulas, pastillas, polvos, soluciones o suspensiones, incluyendo también los sistemas de liberación lenta.

Los medicamentos en forma de comprimidos pueden ser preparados, por ejemplo, por mezclado del principio activo con sustancias auxiliares conocidas tales como la dextrosa, el azúcar, el sorbitol, el manitol, la polivinilpirrolidona, los agentes espesantes tales como el almidón de maíz o el ácido algínico, los agentes ligantes tales como el almidón o la gelatina, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio o el talco. Los comprimidos también pueden estar compuestos por varias capas o contener una muesca.

Las grageas se preparan por cobertura de los núcleos preparados de manera análoga a la de los comprimidos con agentes usualmente empleados en las coberturas de grageas. Entre estos agentes se pueden mencionar, p.ej., la polivinilpirrolidona, la goma arábiga, el talco, el dióxido de titanio o el azúcar. La envoltura de la gragea también puede estar compuesta por varias capas, para lo cual se emplean, p.ej., las sustancias auxiliares mencionadas más arriba.

Para mejorar el sabor de las soluciones o suspensiones que contienen el principio activo del invento se pueden emplear sustancias tales como la sacarina, el ciclamato o el azúcar y/o las sustancias aromatizantes tales como la vainilla o el extracto de naranja. Dichas soluciones o suspensiones también pueden estar mezcladas con agentes auxiliares de suspensión tales como la carboximetilcelulosa sódica, o con agentes conservantes tales como el ácido p-hidroxibenzoico.

La preparación de las cápsulas puede ser llevada a cabo por mezclado del medicamento con sustancias portadoras tales

como la lactosa o el sorbitol, las cuales son luego introducidas en las cápsulas.

La preparación de supositorios se lleva a cabo preferentemente por mezclado del principio activo con materiales portadores adecuados tales como las grasas neutras o los polietilenglicoles o sus derivados.

A partir del efecto de liberación asistida se obtiene una gran biodisponibilidad oral del principio activo, lo cual permite, por un lado, una dosificación muy baja del sulfamato y, por otro lado, una aplicación en intervalos más grandes.

Es decir, las dosis para la administración por vía oral de los compuestos del invento, cuando se los emplea como profármacos, pueden ser mucho menores que cuando se administra el propio principio activo contenido en el profármaco, y la administración del principio activo puede ser realizada en intervalos mayores.

Para el J995 se descubrió que, por ejemplo, una unidad de dosificación única de 20 - 300 μ g de sulfamato de estrógeno puede corresponder a un intervalo de aplicación de 1 a 3 días, una de 0,5 a 5,0 mg de sulfamato de estrógeno a un intervalo de aplicación de 5 a 10 días, o una de 2,0 a 20 mg de sulfamato de estrógeno para un intervalo de aplicación de 20 a 40 días.

Los compuestos, los principios activos y los espaciadores del invento pueden ser obtenidos en los comercios o pueden ser preparados conforme a procedimientos conocidos en la literatura [véase, por ejemplo, S. Schwarz y col., Steroids 61 (1996), págs. 710 a 717; Pharmazie 30 (1975) pág. 17 y

subsiguientes, las solicitudes de patente mundial WO96/05216, WO97/14712, WO93/05064, la solicitud de patente alemana DE-A-1203042, Appel, Senkpiel, Chem. Ber. 92 (1959), 1102-1104, G. Weiss, G. Schulze, Justus Liebigs Ann. Chem. 729 (1969) 40-51, M. J. Reed y col., Pharm Sci. (1996) 11-16, U.G. Sahm y col., Pharm. Sci. (1996) 17-20].

Descripción de las ventajas del principio del invento:

Los sulfamatos de estrógeno son profármacos de los estrógenos, los cuales tras la administración por vía oral presentan propiedades farmacocinéticas diferentes a las de los estrógenos y cinéticas comparables a las alcanzadas durante la administración transdérmica. Después de la administración por vía oral, el sulfamato de estradiol es reabsorbido por el tracto gastrointestinal y es incorporado o unido a los eritrocitos. Debido a la absorción en los eritrocitos o a la unión a los eritrocitos se evita la extracción del sulfamato de la sangre durante el (primer) paso a través del hígado y así también su metabolismo y excreción, por lo cual el sulfamato de estradiol exhibe, entre otras cosas, una estrogenidad hepática reducida. El sulfamato de estradiol se acumula en los eritrocitos en una cantidad que es múltiplo(factor: 98:2) de la concentración en plasma, formándose así un reservorio de sulfamato de estradiol que permite la liberación lenta de dicha droga a los tejidos periféricos y a los tejidos de destino (véase la figura 2). Esto permite la prolongación del tiempo de permanencia del sulfamato de estradiol en el organismo y evita la aparición de niveles muy altos en plasma.

El sulfamato de estradiol está caracterizado por lo siguiente:

- (a) la absorción del profármaco en los eritrocitos o la unión del profármaco a los eritrocitos y
- (b) concentración o acumulación del profármaco en los eritrocitos en una cantidad múltiplo de la concentración en plasma (efecto reservorio)
- (c) liberación lenta del principio activo a partir del reservorio.

A partir de estas características se obtienen las siguientes ventajas:

- niveles muy parejos e incesantes del principio activo en sangre debido al efecto de reservorio,
- una biodisponibilidad oral alta del principio activo, lo cual permite, por un lado, el empleo de dosis muy bajas de sulfamato y, por otro lado, la aplicación en intervalos más grandes,
- disminución de la variación individual del nivel en sangre y
- disminución del efecto estrogénico hepático.

Identificación de la proteína portadora específica para sulfamato de estradiol en eritrocitos

En la figura 3 se muestra la síntesis química de un sulfamato de estradiol enlazable (J1242). Dicha síntesis se encuentra descrita por S. Schwarz y col. en Steroids 64 (1999), 460-471.

Después de inmovilizar el derivado de sulfamato de estradiol sobre el material de la columna (E-AH-Sepharosa) se

separó a través de la columna la proteína del producto de la lisis de eritrocitos. La proteína, que es la responsable de la unión del sulfamato de estradiol a los eritrocitos, fue adsorbida sobre la superficie de la columna para cromatografía de afinidad. Después de lavar y eluir la proteína retenida en la columna con una solución tampón de acetato, se analizó el eluato mediante el empleo de la técnica de transferencia de mancha Western (véase las figuras 4 y 5).

Como resultado se obtuvo que el sulfamato de estradiol se une en eritrocitos a la carboanhidrasa II (hCA II). La cromatografía de afinidad muestra que los componentes proteicos de los eritrocitos se unen en forma específica. Este resultado no descarta la unión del sulfamato de estradiol y de las sustancias del invento a otra proteína en eritrocitos, cuando la afinidad de esta proteína por J1242 se ubica por detrás de la hCAII retenida.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto que actuando como profármaco y/o sustancia portadora posibilita la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, caracterizado porque la absorción en y/o la unión a los eritrocitos del compuesto está posibilitada por la presencia de un grupo



en donde R^1 y R^2 representan independientemente 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 según la reivindicación 1, cuya absorción en los eritrocitos y/o cuya unión a los eritrocitos transcurre a través de la hemoglobina, las proteínas de membrana y/o la carboanhidrasa.

3.- Compuesto según la reivindicación 1 y/o 2, cuya absorción en los eritrocitos y/o cuya unión a los eritrocitos ocasiona la formación de un reservorio del principio activo en los eritrocitos, por lo que una parte preponderante del principio activo presente en el cuerpo se encuentra en los eritrocitos.

4.- Compuesto según la reivindicación 3, el cual se acumula en los eritrocitos en un factor de 10 a 1000 por encima del nivel en plasma.

5.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, en cuyo caso se trata de un compuesto que despliega su actividad en los eritrocitos.

6.- Compuesto según una de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por ser un profármaco con la siguiente estructura:



en donde n es 0 ó 1, R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y el $\boxed{\text{principio activo}}$ presenta en su forma libre un $\boxed{\text{grupo funcional}}$.

7.- Compuesto según la reivindicación 6, en el cual uno de los radicales R¹ y R² representa un átomo de hidrógeno.

8.- Compuesto según la reivindicación 7, en el cual R¹ y R² representan un átomo de hidrógeno.

9.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6 a 8, en donde el compuesto y/o el principio activo contenido en el compuesto impide la invasión de parásitos a los eritrocitos.

10.- Compuesto según la reivindicación 9, en el cual el principio activo es un agente anti-malaria tal como el arteeter, artemeter, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, proguanil, cinconidina, cinconina, hidroxiclороquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina, quinina o un derivado de la quinina tal como el bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromohidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formiato de quinina, gluconato de quinina, yodohidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

11.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el cual el efecto terapéutico deseado se obtiene por liberación, en particular por hidrólisis, del principio activo contenido en el profármaco y/o de sus metabolitos.

12.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el cual n es 0 y el grupo funcional es un grupo $-OH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-O-SO_2NH_2$,

un grupo $=O$ que se transforma en un grupo $=N-OH$ ó $=N-NH_2$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $=N-O-SO_2NH_2$ ó $=N-NH-SO_2NH_2$,

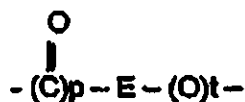
un grupo $-NHR$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-NR-SO_2NH_2$, en donde R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, o NR forma parte de un sistema heterocíclico, o un grupo $-SH$ que con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-S-SO_2NH_2$.

13.- Compuesto según la reivindicación 6, en el cual n es 1 y el grupo funcional es un grupo $-COOH$ que junto con el separador y con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-C(O) - \text{separador} - SO_2NH_2$.

14.- Compuesto según la reivindicación 11, en el cual el separador es un grupo $-A-B-(O)_s-$, en donde s es 0 ó 1, A representa S , O o NR^3 , siendo R^3 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo, y B se elige entre un grupo alquilenos, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenarilenalquilenos, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

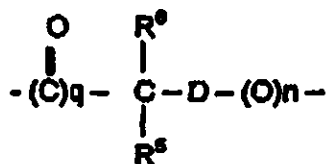
15.- Compuesto según la reivindicación 8, en el cual n es 1 y el grupo funcional es un grupo $-YH$ que junto con el separador y con el grupo $-SO_2NH_2$ forma un grupo $-Y-$ separador $-SO_2NH_2$, en donde Y representa S , O o NR^4 , en donde R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical acilo, o en donde NR^4 forma parte de un sistema heterocíclico.

16.- Compuesto según la reivindicación 15, en el cual el separador es un grupo



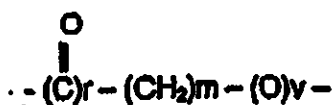
en donde t y p son 0 ó 1 y E se elige entre un grupo alquileo, un grupo arileno, un grupo alquilenarileno o un grupo alquilenalrilenalquileo, los cuales se encuentran eventualmente sustituidos.

17.- Compuesto según la reivindicación 15, en el cual el separador es un grupo



en donde q y n son 0 ó 1, R^5 y R^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y D representa un grupo arileno, en particular, un grupo fenileno, el cual puede estar eventualmente sustituido.

18.- Compuesto según la reivindicación 13, en el cual el separador es un grupo



en donde r y v son 0 ó 1 y m es un número del 1 al 15.

19.- Compuesto según una de las reivindicaciones 16 a 18, en el cual el grupo funcional es un grupo -OH.

20.- Compuesto según una de las reivindicaciones 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y/o 20, en el cual el principio activo se elige entre los andrógenos, anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, gestágenos, glucocorticoides, amebicidas, antidiuréticos, antigonadotrópicos, los terapéuticos para la úlcera, neurofármacos, los antagonistas del receptor de dopamina, la dopamina, apomorfina, melatonina y los péptidos tales como la GnRH y otros péptidos con actividad regulatoria hipotalámica.

21.- Compuesto según la reivindicación 20, en el cual el principio activo es un andrógeno y el grupo funcional es el grupo 17-hidroxilo o el grupo 3-carbonilo del andrógeno.

22.- Compuesto según la reivindicación 21, en donde el andrógeno es la testosterona.

23.- Compuesto según la reivindicación 20, en donde el principio activo es un estrógeno y el grupo funcional es un grupo 3-, 16- ó 17-hidroxilo o un grupo 17-carbonilo.

24.- Compuesto según la reivindicación 23, en donde el principio activo se elige entre el estradiol, el estriol o la estrona.

25.- Compuesto según la reivindicación 20, en donde el principio activo es un gestágeno y el grupo funcional es un grupo 17-hidroxilo o un grupo 3-carbonilo.

26.- Compuesto según la reivindicación 25, en donde el principio activo se elige entre la noretisterona, el dienogest, la drospirenona o el levonorgestrel.

27.- Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 26, en donde dicho compuesto es un profármaco y/o una sustancia portadora que presenta el grupo siguiente:



en donde R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical acilo, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo,

para la preparación de un medicamento formador de un sistema de liberación lenta.

28.- Uso de un compuesto según la reivindicación 27, en donde el compuesto presenta la siguiente estructura:



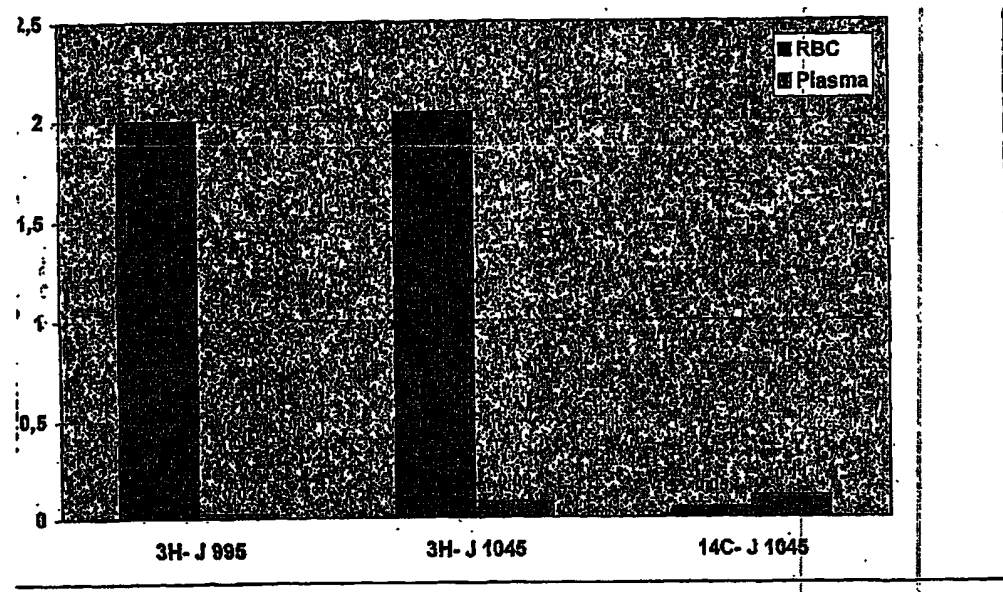
en donde n es 0 ó 1, R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical acilo, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo, y el principio activo presenta en su forma libre un grupo funcional, para la preparación de un medicamento formador de un sistema de liberación lenta.

100

Figura 1

Distribución de la radioactividad total de $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ -J1045 vs. ^3H -J995 después de una administración única por vía oral

% de dosis administrada/ml; 1 h después de la administración única (RBC = eritrocitos)



100

Figura 2

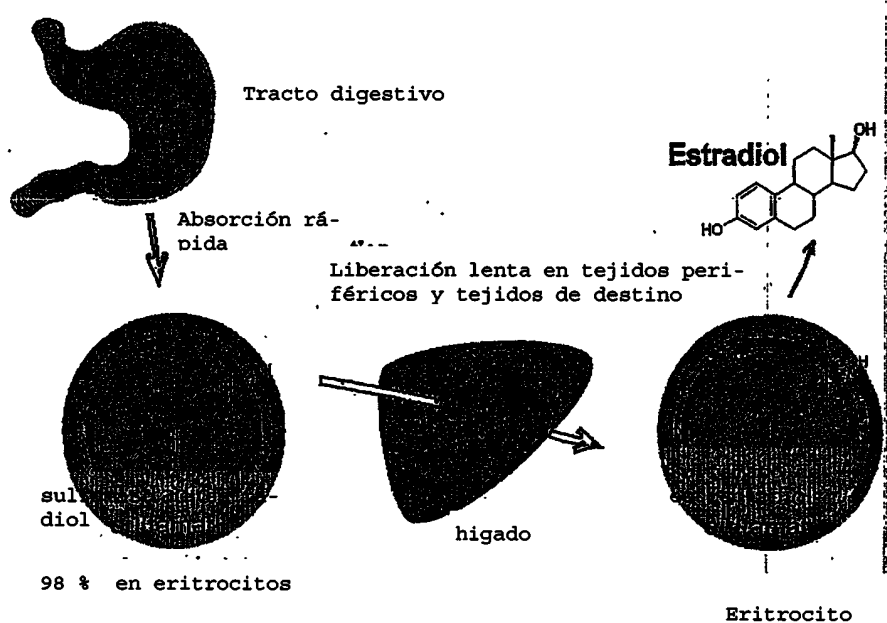
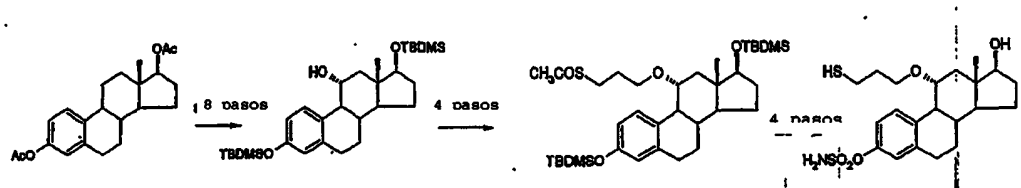


Figura 3

Síntesis química de un sulfamato de estradiol en-



Inmovilización del ligando

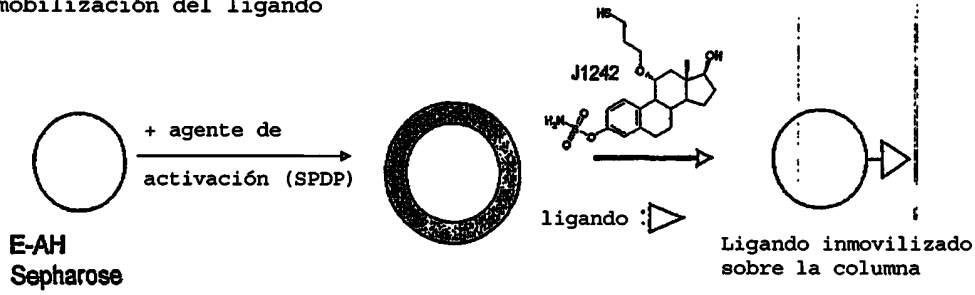
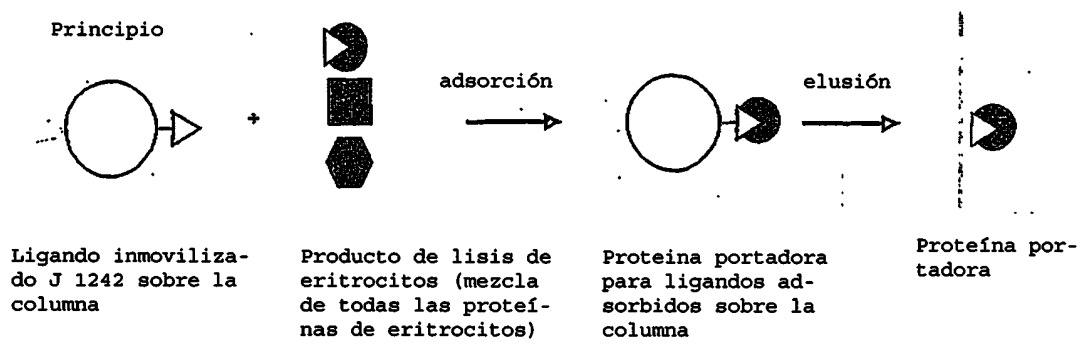


Figura 4

Análisis de una fracción proveniente de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western

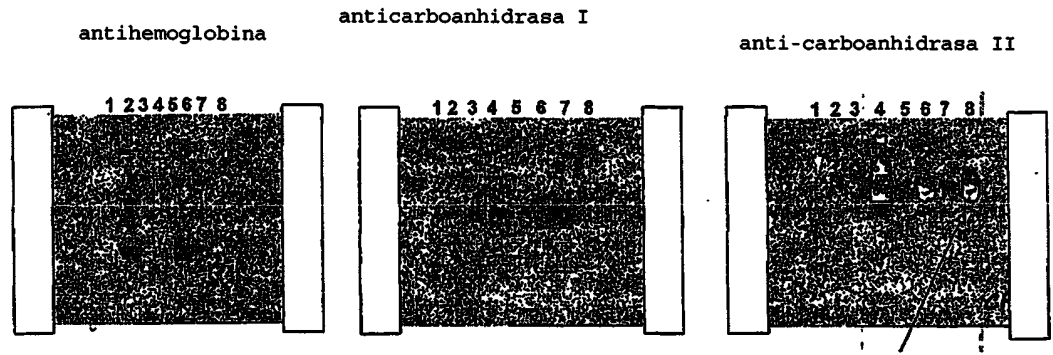


34

103

Figura 5

Análisis de una fracción proveniente de la cromatografía de afinidad en la técnica de transferencia de mancha Western



Fila (carril)
N°1: marcador Rainbow
N°2: hemoglobina (sigma)
N°3: carboanhidrasa I (sigma)
N°4: carboanhidrasa II (sigma)
N°5: seroalbúmina humana (purificada)
N°6: extracto total
N°7: lavado
N°8: eluato

Resultado: El sulfamato de estradio se une a la carboanhidrasa II

35

RESUMEN

El presente invento se refiere a los compuestos que actuando como profármacos y/o sustancias portadoras permiten la absorción de un principio activo en los eritrocitos y/o la unión de un principio activo a los eritrocitos, estando la absorción en y/o la unión a los eritrocitos de estos compuestos posibilitada por la presencia de un grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, en donde R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo ciano o un grupo hidroxilo. Los profármacos del invento permiten que los principios activos tales como las sustancias propias del cuerpo y las sustancias naturales y sintéticas con propiedades terapéuticas valiosas y un alto efecto "first pass" puedan ser administradas efectivamente por vía oral o mejoren significativamente su actividad oral.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts SULFAMATTECH	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/05169	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/05/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 31/05/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K47/20		
Anmelder JENAPHARM GMBH & CO. KG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

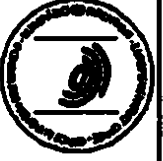
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 22/12/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 22.10.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80299 München Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Herrera, S Tel. Nr. +49 89 2369 8464 

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP01/05169****I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):* Beschreibung, Seiten:

1-17 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-26 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/3-3/3 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP01/05169**

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	9-10,14-19,21,22,26
	Nein: Ansprüche	1-8,11-13,20,23-25
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-26
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-26
	Nein: Ansprüche	

- 2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/05169

Zu Punkt V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: BARTH A ET AL: 'INFLUENCE OF SUBCHRONIC ADMINISTRATION OF OESTRADIOL, ETHINYLOESTRADIOL AND OESTRADIOL SULPHAMATE ON BILE FLOW, BILE ACIDEXCRETION, AND LIVER AND BILIARY GLUTATHIONE STATUS IN RATS' ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER VERLAG, DE, Bd. 71, Nr. 7, 1997, Seiten 443-449, XP000986430 ISSN: 0340-5761

D2: ELGER W ET AL: 'SULFAMATES OF VARIOUS ESTROGENS ARE PRODRUGS WITH INCREASED SYSTEMIC AND REDUCED HEPATIC ESTROGENICITY AT ORAL APPLICATION' JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, Bd. 55, Nr. 3/4, 1995, Seiten 395-403, XP000618892 ISSN: 0960-0760

D3: WO 97 14712 A (JENAPHARM GMBH) 24. April 1997 (1997-04-24)

D4: WO 00 06475 A (HARTLEPP KARL HEINZ ;BRUUN BRIAN (DK); CRISPLANT AS (DK); MATANIN) 10. Februar 2000 (2000-02-10)

D5: WO 93 05064 A (IMPERIAL COLLEGE) 18. März 1993 (1993-03-18)

D6: WO 96 05216 A (JENAPHARM GMBH ;SIEMANN CHRISTEL & HF (DE); SCHWARZ SIGFRID (DE);) 22. Februar 1996 (1996-02-22)

D7: US-A-4 792 569 (MARYANOFF BRUCE E ET AL) 20. Dezember 1988 (1988-12-20)

D8: US-A-5 025 031 (LO YOUNG S ET AL) 18. Juni 1991 (1991-06-18)

D9: WO 94 14827 A (MCNEILAB INC) 7. Juli 1994 (1994-07-07)

D10: WO 94 26702 A (WARNER LAMBERT CO) 24. November 1994 (1994-11-24)

D11: MARYANOFF B E ET AL: 'ANTICONVULSANT SUGAR SULFAMATES. POTENT CYCLIC SULFATE AND CYCLIC SULFITE ANALOGUES OF TOPIRAMATE' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 3, Nr. 12, 1993, Seiten 2653-2656, XP000914306 ISSN: 0960-894X

D12: DE 12 03 042 B (SCHERING AG)

D13: US-A-4 513 006 (MARYANOFF BRUCE E ET AL) 23. April 1985 (1985-04-23)

D14: WO 01 51055 A (PROSKE HENRICH THOMAS ;SCHERING AG (DE); ELGER WALTER (DE); RODDER) 19. Juli 2001 (2001-07-19)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/05169

2. Es wird darauf hingewiesen daß die Prüfung nur in so weit wie die Recherche gemacht worden ist, erfolgen kann.
3. Der Gegenstand der Ansprüche 1-8, 11-13, 20 und 23-25 ist im Vergleich mit den Stand der Technik nicht neu, da alle Dokumente D1 bis D13 Verbindungen offenbaren, die unter der Definition der vorliegenden Ansprüche fallen (vgl. Angaben in den Recherchenbericht).
4. Es ist auch zweifelhaft ob der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-26 auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.
Es ist aus D2 bekannt, Sulfamat-Derivate von Östrogene eine erhöhte systemische Wirksamkeit aufweist bei oraler Vergabe. Für den Fachmann ist es offenbar, daß auch andere ähnliche Wirkstoffe auf den gleichen Weg modifiziert werden können um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT sind daher nicht erfüllt.

///

**TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

**REPORTE DE EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL
(Artículo 36 y Norma 70 PCT)**

Referencia del solicitante o abogado: SULFAMATTECH

PROCEDIMIENTO ADICIONAL:

Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP01/05169

Fecha de solicitud internacional: 08/05/2001

Fecha de prioridad: 31/05/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: A61K47/20

Solicitante: JENAPHARM GMBH & CO. KG

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el artículo 36
2. Este REPORTE comprende en total 5 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

— Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

Estos Anexos comprenden en total __ hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:
 - I ☒ Base del reporte
 - II ☐ Prioridad
 - III ☐ Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
 - IV ☐ Falta de unidad de la invención
 - V ☒ Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones
para apoyar dicha verificación

- VI _ Determinados documentos citados
- VII _ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII _ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud: 22/12/2001

Fecha de elaboración de este reporte: 22.10.2002

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen in-
ternacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk - Holanda

Funcionario autorizado: Herrera, S

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

No. de referencia internacional PCT/EP01/05169

I. Base del reporte

1. Respecto a los componentes de la solicitud internacional (las hojas de reemplazo que fueron presentadas a la oficina receptora conforme al artículo 14, se consideran dentro del marco de este reporte como "entregadas originalmente" y no se adjunta a él puesto que no contienen ninguna modificación (Normas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas:

1-17 versión original

Reivindicaciones , No.:

1-26 versión original

Dibujos, hojas:

1/3-3/3 versión original

2. Respecto al idioma: Todos los componentes arriba mencionados estuvieron a disposición de la autoridad en el idioma en el que fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en ese idioma, en tanto bajo este punto no se indique otra cosa diferente.

Los componentes estuvieron disponibles para la autoridad en el idioma o fueron presentados en este idioma:

- _ el idioma de la traducción que se entregó con propósito de la búsqueda internacional (según Norma 23.1(b)).
- _ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según Norma 48.3(b)).
- _ el idioma de la traducción que se entregó con propósito del examen internacional provisional (según norma 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a la secuencia nucleotida y/o aminoácida revelada en la solicitud internacional se llevo a cabo el examen internacional provisional sobre la base del protocolo de secuencia que

- _ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
- _ se entregó conjuntamente con la solicitud internacional en forma legible por computadora.
- _ se entregó posteriormente en forma escrita a la autoridad.
- _ se entregó posteriormente a la autoridad en forma legible por computadora.
- _ Se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia escrito entregado posteriormente no va más allá de contenido revelado de la solicitud internacional en el momento de la solicitud.
- Se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computadora corresponden al protocolo de secuencia escrito.

4. En virtud de las modificaciones se suprimen los siguientes documentos:

- | | |
|--------------------|----------|
| _ Descripción | Páginas: |
| _ Reivindicaciones | No.: |
| _ Dibujos | Hoja: |

5. _ Este reporte se ha elaborado sin considerar (algunas de) las modificaciones ya que en opinión de la autoridad y por las razones mencionadas van más allá del contenido revelado en la versión presentada originalmente (Norma 70.2(c)).

(Se debe indicar bajo el Punto 1 en las hojas de reemplazo que contienen dichas modificaciones; ellas se adjunta a este reporte).

6. Eventuales observaciones adicionales:

V. Verificación fundamentada de conformidad con el artículo 35(2) respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Constatación

Novedad

Sí: Reivindicaciones 9-10, 14-19, 21, 22, 26

No: Reivindicaciones 1-8, 11-13, 20, 23-25

Actividad inventiva:

Sí: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-26

Aplicabilidad industrial

Sí: Reivindicaciones 1-26

No: Reivindicaciones

2. Documentos y declaraciones

ver Hoja Adicional

Hoja Adicional**REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL**

No. de referencia internacional PCT/EP01/05169

Respecto al Punto V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: BARTH A. Y COLABORADORES: 'INFLUENCE OF SUBCHRONIC ADMINISTRATION OF OESTRADIOL, ETHINYLOESTRADIOL AND OESTRADIOL SULFAMATE ON BILE FLOW, BILE ACID EXCRETION, AND LIVER AND BILIARY GLUTATHIONE STATUS IN RATS' ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER VERLAG, DE, Vol. 71, No 7, 1997, Páginas 443-449, XP000986430 ISSN:0340-5761

D2: ELGER W. Y COLABORADORES: 'SULFAMATES OF VARIOUS ESTROGENS ARE PRODRUGS WITH INCREASED SYSTEMIC AND REDUCED HEPATIC ESTROGENICITY AT ORAL APPLICATION' JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, Vol. 55, No. 3/4, Páginas 395-403, XP000618892 ISSN:0960-0760

D3: WO 97 14712 A (JENAPHARM GMBH) 24 Abril 1997

D4: WO 0006475 A (HARTLEPP KARL HEINZ; BRUNN BRIAN (DK); CRISPLANT AS (DK); MANTANIN) 10 Febrero 2000

D5: WO 93 05064 A (IMPERIAL COLLEGE) 18 Marzo 1993

D6: WO 96 05216 A (JENAPHARM GMBH; SIEMANN CHRISTEL & HF (DE); SCHWARZ SIGFRID (DE);) 22 Febrero 1996

D7: US-A-4 792 569 (MARYANOFF BRUCE Y COLABORADORES) 20 Diciembre 1988

D8: US-A-5 025 031 (LO YOUNG S. Y COLABORADORES) 18 Junio 1991

D9: WO 14827 A (MCNEILAB INC) 7 Julio 1994

D10: WO 94 26702 A (WARNER LAMBERT CO) 24 Noviembre 1994

D11: MARYANOFF B. Y COLABORADORES: 'ANTICOLVULSANT SUGAR SULFAMATES. POTENT CYCLIC SULFATE AND CYCLIC SULFITE ANALOGUES OF TOPIRAMATE' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Vol. 3, No. 12, 1993, Páginas 2653-

2656, XP000914306 ISSN: 0960-894X

D12: DE 12 03 042 B (SCHERING AG)

D13: US-A-513 006 (MARYANOFF BRUCE E. Y COLABORADORES)

23 Abril 1985

D14: WO 01 51055 A (PROSKE HENRICH THOMAS; SCHERING AG
(DE); ELGER WALTER (DE); RODDER) 19 Julio 2001

2. Se llama la atención sobre el hecho de que el examen puede tener lugar únicamente en la medida en que se haya llevado a cabo la búsqueda.
3. El objeto de las reivindicaciones 1-8, 11-13, 20 y 23-25 no es nuevo en comparación con el estado de la técnica puesto que todos los documentos D1 a D3 revelan compuestos que caen bajo la definición de las presentes reivindicaciones (comparar datos en el Informe de Búsqueda).
4. También es dudoso que el objeto de las presentes reivindicaciones 1-26 se fundamente en actividad inventiva.
En D2 se da a conocer el hecho de que los derivados de sulfamato de estrógeno muestran una elevada acción sistémica al ser administrados oralmente. Para el especialista es evidente que otras sustancias activas similares pueden ser modificadas de la misma manera para elevar la biodisponibilidad. Por consiguiente no se cumplen los requisitos del Artículo 33(3) PCT.

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 ser estos 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 y 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: