

Organización y
Digitalización CSA Ltda

INVENTARIO

INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

08-54911

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PRODROGAS DE SULFONATO DE SULFAMOILO

IPC: A 61K 31/565

C07J 41/00

A 61P 5/26 || 5/30

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de Mayo de 2008

OlarteRaisbeck


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054911- -00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:43:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Fcllos: 91

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000113

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA**
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otr ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Ralf Wyrwa; 2) Reinhard Nubbemeyer; 3) Ursula Ganzer

Dirección: 1) Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein, Alemania; 2)
Wilhelmstrasse 9, 13467 Berlín, Alemania; 3) Spechstrasse 26, 13505
Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemanes

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/011726

Fecha Noviembre 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/062874

Fecha Junio 7, 2007

6

Título (54) PRODROGAS DE SULFONATO DE SULFAMOILO

Clasificación Internacional (51) C07J 41/00, A61K 31/565, A61P 5/26, A61P 5/30

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Noviembre 30, 2005

(31) Número de Solicitud

10 2005 057 408.4

9

Compr bante de pago No. 08-41.437

Fecha Mayo 23 de 2008

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07 046 807

☒

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 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

☒

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck
C.C. 79.376.996 Btā T.P. 135.799

Superintendencia de Industria y Comercio

Superintendencia de Industria y Comercio

MIT : 99017



No. 08-054911- -00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:43:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYU Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

IGIAL DE CAJA : 08 - 41,437
: MAYO 23 DE 2008

CONSIGNACION

TE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	339805	22/05/2008	4,537,000.00

CONCEPTO

NTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

FE : _____

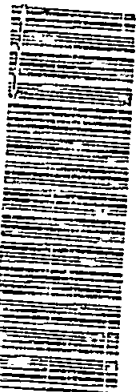
CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788.
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo en-
17 trante de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo parti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

01001711/346



13:51:46

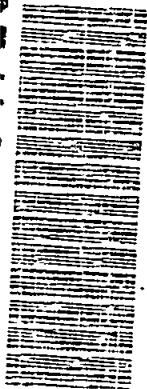
\$29.00

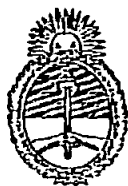
12/03/2007

13:51:54

\$39.00

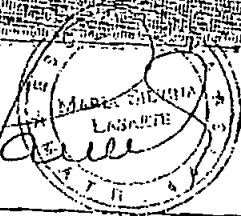
12/03/2007





N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



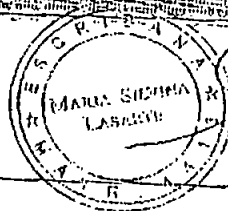
N 007422052

LER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlin
Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
respondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PÚBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Parentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas Nº R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, Nº 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B 83, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Berlín, está inscrita con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en el sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTILADA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifico en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf – Jefe Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible y un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTORES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



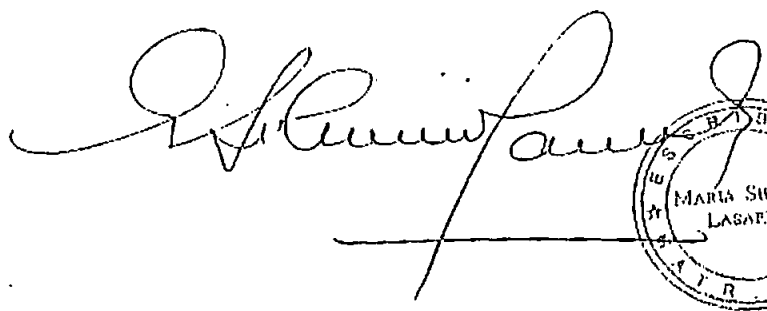
N 007422053

INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) - Tomo III Folio 329 (La Plata) - COLEGIO
DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua-
ción hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso
en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legaliza-
ción de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare-
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue-
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA-
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788,
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar-
daccione - Escribana - Mat. 4527".- ES COPIA FIEL, de las partes pertinentes de la
escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: a)
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus-
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



N 007422054

ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a mayor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 104, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está rubricado con el sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-






N 007422054

5

2

5

3

3

3

3

3

3.

34

26

02

of

25

22

..

10

1

2



L 007495419

El COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO



ICA
INA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

REPUBLICA ARGENTINA

esente documento público

ido firmado por EDDA ENRIQUETA SINEILLI

en actúa en calidad de CONSEJERA

a el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

ES

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES G. El día 12/03/2007

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

ISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

invenio 02/09/2003)

o el número: 070312054713

lo / Timbre

10. Firma



COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY
TREATY ESTABLISHING THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juni 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2007/062874 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011726

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 057 408.4

30. November 2005 (30.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WYRWA, Ralf
[DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Ruthenstern (DE).
NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse
9, 13467 Berlin (DE). GANZER, Ursula [DE/DE];
Spechtstrasse 26, 13505 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AF, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

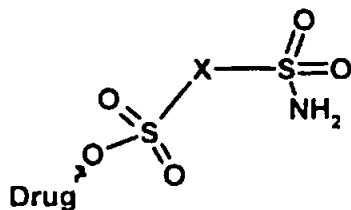
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SULFAMOYL SULFONATE PRODRUGS

(54) Bezeichnung: SULFAMOYL-SULFONAT-PRODRUGS

(1)

(57) Abstract: The invention relates to the sulfamoyl sulfonate prodrugs of
general formula (I), to a method for producing them, to pharmaceutical com-
positions containing the same and to their use for producing orally available
drugs. The compounds according to the invention bind to carboanhydrases
and inhibit these enzymes.

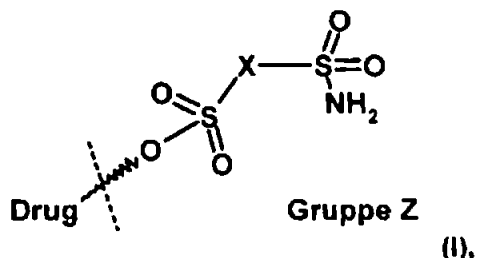


(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfamoylsulfonat-Pro-
drugs der allgemeinen Formel I, (I), ein Verfahren zu deren Herstellung,
diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
und deren Verwendung zur Herstellung oral verfügbarer Arzneimittel. Die
erfindungsgemäßen Verbindungen binden an Carboanhydrasen und hemmen
diese Enzyme.

WO 2007/062874 A2

Sulfamoylsulfonat-Prodrugs

Die Erfindung betrifft Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel I,



10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Prodrugs, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und deren Verwendung zur Herstellung oral verfügbarer Arzneimittel.

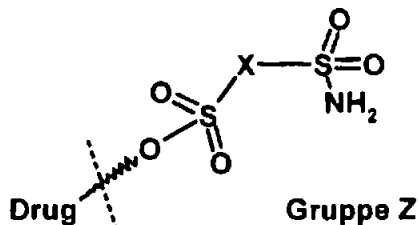
15 Aus der WO 01/91797 sind steroidale Verbindungen bekannt, die über eine Gruppe – $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ an Erythrozyten gebunden werden und sich dort anreichern. Das Konzentrationsverhältnis der Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt 10-1000:1, bevorzugterweise 30-1000:1, so dass man von einer Depotbildung in den Erythrozyten sprechen kann. Durch die starke Bindung der Verbindungen an die

20 Erythrozyten wird die Metabolisierung während der Leberpassage vermieden. Nachteilhafterweise sind trotz einer verringerten Metabolisierung mit den angegebenen Dosierungen keine therapierelevanten Wirkstoffspiegel gegeben. Gründe dafür sind in einer zu starken Bindung an Erythrozyten, eine durch Enzyme induzierte Spaltung und in geringen Löslichkeiten zu suchen.

25 Es ist Aufgabe der Erfindung neue Prodrugs bereitzustellen, die oral verfügbar sind und im Vergleich zum Stand der Technik auch bei niedriger Dosierung einen therapierelevanten Wirkstoffspiegel gewährleisten.

30 Diese Aufgabe wird durch Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gelöst, in denen ein Sulfamoylrest über einen Spacer X mittels einer Sulfonatbindung an das freizusetzende Drug gebunden ist.

Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) sind



worin

X eine C₁₋₁₂-Alkandiyl-, eine C_pF_{2p}-Gruppe mit p=1-5, eine C₃₋₈-Cycloalkandiyl-, eine Arylen-, eine Heteroalkandiyl-, eine C₁₋₄-Alkandiylaryl-, eine C₁₋₄-Alkandiyl-C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkandiyl-C₁₋₄-Alkylgruppe sind, und

Drug ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe ein Sulfonat bilden kann, wie Steroide, Antimalariamittel, Nucleoside, Isoflavonoide, welche gegebenenfalls substituiert sein können.

Die erfindungsgemäßen Sulfamoylsulfonat-Verbindungen binden an Erythrozyten, sind gut wasserlöslich und werden hydrolytisch ohne Mitwirkung von Enzymen gespalten.

20

Unter „C₁₋₁₂-Alkandiylgruppe“ wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein zweifach gebundener, verzweigter oder geradkettiger Alkylrest mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen verstanden, der gegebenenfalls substituiert sein kann, z. B. mit Halogenatomen, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen. Als Beispiele seien eine Methan-1,1-diyl-, Ethan-1,2-diyl-, Propan-1,3-diyl-, Butan-1,4-diyl-, Pentan-1,5-diyl-, Hexan-1,6-diyl-, Octan-1,8-diyl-, Undecan-1,11-diylgruppe genannt.

Unter C_pF_{2p}-Gruppe mit p=1-5 wird im Sinne der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger perfluorierter Alkylrest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen verstanden. Als Beispiele seien eine Perfluorpropan-1,3-diyl-, Perfluorbutan-1,4-diyl-, Perfluorpentan-1,5-diylgruppe genannt.

Die vorstehend genannte „C₃₋₈-Cycloalkandiylgruppe“ bedeutet erfindungsgemäß eine zweifach gebundene, mono- oder bicyclische, carbocyclische Gruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Halogenatomen, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen



substituiert sein kann, wie beispielsweise mit einer Cyclobutan-1,3-diyl-, Cyclopentan-1,3-diyl- oder einer Cyclohexan-1,4-diylgruppe.

Die vorstehend genannte „Arylgruppe“ bedeutet erfindungsgemäß eine zweifach gebundene, aromatische mono- bis tricyclische, carbocyclische Gruppe mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls mit Halogenatomen, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen und Alkylgruppen substituiert sein kann, wie beispielsweise mit einer m-Phenyl-, p-Phenyl-, Phenanthryl- oder einer Naphthalengruppe.

Der Heteroarylenrest umfasst jeweils 5-16 Ringatome und enthält anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten. Der Heteroarylenrest kann mono-, bi- oder tricyclisch sein.

Beispielsweise seien genannt: Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzothiazol, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Chinolyl, Isochinolyl.

Eine Heteroalkandiylgruppe im Sinne der Erfindung ist ein zweifach gebundener, geradkettiger oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Heteroalkylrest mit jeweils 1-6 Kohlenstoffatomen und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten, wie beispielsweise ein Bis-ethylenoxy-Rest.

Die „C₁₋₄-Arylalkandiylgruppe“ ist eine Arylgruppe, die über eine C₁-C₄-Alkandiylgruppe an ein Grundgerüst gebunden ist, wobei die Alkandiylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielsweise seien Benzyl oder Phenethyl genannt.

Die „C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₄-Alkandiylgruppe“ bedeutet beispielsweise Cycloalkyl-(CH₂)-, Cycloalkyl-(C₂H₄)-, Cycloalkyl-(C₃H₆)-, Cycloalkyl-(C₄H₈)-, Cycloalkyl-(C₅H₁₀)-. Cycloalkyl kann dabei Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl sein.

Unter einer „C₁₋₄-Alkyl-C₃₋₈-Cycloalkandiylgruppe“ sind Methylcycloalkandiyl, Ethylcycloalkandiyl, Propylcycloalkandiyl, Butylcycloalkandiyl, Pentylcycloalkandiyl zu verstehen.

14

Cycloalkandiyl kann dabei Cyclopropan-1,3-diyl, Cyclobutan-1,4-diyl, Cyclopentan-1,5-diyl, Cyclohexan-1,6-diyl, Cycloheptan-1,7-diyl oder Cyclooctan-1,8-diyl sein.

Unter dem Begriff „Halogenatom“ wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom verstanden, bevorzugt sind ein Fluor-, Chlor-, Bromatom.

Ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe ein Sulfonat bilden kann, bedeutet im Sinne der Erfindung Folgendes:

- | | | |
|----|--------------------|---|
| 10 | Steroide: | Estrogene, beispielsweise Estradiol oder Estriol oder |
| | | Androgene, beispielsweise Testosteron, MENT (7 α -Methyl-19- |
| | | Nortestosteron), eF-MENT (11-Fluor-7 α -Methyl-19-Nortestosteron), |
| | | Nandrolon, DHT (Dihydrotestosteron) oder |
| | | Gestagene, beispielsweise Norethisteron, Dienogest oder Levo- |
| | | norgestrel |
| 15 | | Kortikoide, beispielsweise Cortisol |
| | Antimalariamittel: | Chinin, Chinchonidin, Hydroxychloroquin, Primaquin, Mefloquin oder |
| | Nucleoside: | bestehend aus einem Zucker wie Ribose oder Desoxyribose und einer |
| | | Base wie Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin oder Uracil, weiterhin |
| | | Zidovudin, Brivudin, Indinavir, Nelfinavir |
| 20 | Isoflavonoide: | Genistein |

Besonders bevorzugte Verbindungen sind nachfolgend aufgeführt:

- | | |
|----|--|
| 25 | 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 2) 3-Acetoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 3) 3- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 5) 2-Methoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 6) 3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| 30 | 7) 3,17 β -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 8) 3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 9) Chinin-3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 10) Cinchonidin-3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| | 11) Zidovudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat, |
| 35 | 12) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat, |

- 13) 3-Oxoandrostan-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
- 14) 3-Oxo-7 α -methylandro-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
- 15) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat
- 16) Brivudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat.

5

Aus den erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch Hydrolyse die therapeutisch relevante Drugverbindung freigesetzt.

In-Vitro-Versuche:

10 Carboanhydrase-Inhibierung

Testprinzip:

Photometrische Bestimmung der Hemmung von humaner Carboanhydrase I oder II durch Sulfonamide oder Sulfamate auf Mikrotiterplatten mit Hilfe der enzymatischen Umwandlung von Nitrophenylacetat mit einem Farbumschlag von farblos nach gelb.

15

Tabelle 1: IC₅₀ Hemmwerte humaner Carboanhydrase I

Inhibitor	CA II IC ₅₀ (nM)	CA I IC ₅₀ (nM)	
Estradiol-3-sulfamat	34	157 $\pm$ 10.6	20
3-Oxoandro-4-en-17 β -yl 3'-aminosulfonylphenyl- sulfonat	120	2300	
3-Oxo-7 α -methylandro-4- en-17 β -yl 3'-aminosulfonyl- phenylsulfonat	120	2300	25
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)- trien-17 β -yl 3'-aminosulfo- nylphenylsulfonat	81	1700	
Zidovudinsulfonat	1100	2900	30
Acetazolamid (bekannter CA-Hemmer)	61	1200 1900 ¹⁾	

35

literatur: ¹⁾ C. Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocci, and C. Milanese, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 38, 169-172 (1997).

40

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Sulfamoylsulfonat-Prodrugs die Carboanhydrase II überraschend gut hemmen. Daraus lässt sich eine Anreicherung der erfindungsgemäßen Prodrugs in den Erythrozyten ableiten.

Physikochemische Daten

Löslichkeit in Wasser

- 5 a) Kinetische Messung:
Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden als 10 mMolare DMSO-Lösung in 0.01 M Phosphatpufferlösung bei pH 7.4 und 25 °C mit Nephelometrie und Turbidity vermessen. Bei der Turbidity wurde die zu testenden Lösung tropfenweise zur Pufferlösung gegeben bis ein Niederschlag ausfiel.
- 10 Durch Nephelometrie wurde der Niederschlag in einer Verdünnungsreihe (erfindungsgemäße Verbindungen in Phosphatpufferlösung) detektiert.

b.) Thermodynamische Messung:

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen in fester Form wurden zu einem Überschuss eines wässrigem Puffersystems von verschiedenen pH-Werten gegeben. Es wurde 24 h bei 25 °C gerührt. Nach Zentrifugieren wurde die Lösung mit HPLC untersucht (HPLC: Säule: Xterra MS C18 2.5 µm, 30x4.6 mm). Zwei Standard-Gradientensysteme wurden in Abhängigkeit von den zu vermessenden Verbindungen angewendet:
- 15 saurer Gradient: A: Wasser/ 0.01% Trifluoressigsäure, B: Acetonitril/ 0.01% Trifluoressigsäure - 0 min 5%B, 0-3 min 65% B, 3-5 min 65%B, 5-6 min 5%B
- 20 Alkalischer Gradient: A: Wasser/ 0.025% Ammoniak, B: Acetonitril/ 0.025% Ammoniak - 0 min 20% B, 0-3 min 80% B, 3-5 min 80%B, 5-6 min 20%B.

25 **Tabelle 2: Wasserlöslichkeit**

Substanz		Löslichkeit in Wasser
Estradiol-3-sulfamat		0.15 mg/ 100 ml
Testosteronpropionat		unlöslich
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl	3'-sulfamoylphenylsulfonat	3 mg/l
3-Oxoandrost-4-en-17β-yl	3'-sulfamoylphenylsulfonat	5 mg/l
3-Oxo-7α-methylandrost-4-en-17β-yl	3'-sulfamoylphenylsulfonat	ca. 6 mg/l

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Vergleich zu Sulfamat- und Carbonsäureester-Prodrugs eine höhere Löslichkeit, was eine bessere Absorption im Darm ermöglicht.

Hydrolyse

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden als DMSO-Lösung in wässrigem Puffer von verschiedenen pH-Werten bei 37 °C vermessen.

- 5 Die Quantifizierung erfolgte durch HPLC (HPLC-Säule: Xterra MS C18 2.5 µm 4.6x30mm) In Abhängigkeit von den zu vermessenden Testsubstanzen wurde folgendes Gradientensystem bei der HPLC angewendet:

saurer Gradient: A: Wasser/ 0.01% Trifluoressigsäure, B: Acetonitril/ 0.01% Trifluoressigsäure - 0 min 5%B, 0-3 min 65% B, 3-5 min 65%B, 5-6 min 5%B

- 10 alkalischer Gradient A: Wasser/ 0.025% Ammoniak, B: Acetonitril/ 0.025% Ammoniak - 0 min 20% B, 0-3 min 80% B, 3-5 min 80%B, 5-6 min 20%B. Die Quantifizierung erfolgte nach 1, 2 und nach 24 h.

15 **Stabilität in künstlichem Magensaft:**

Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in künstlichem Magensaft (wässrige NaCl-Lösung mit Pepsin, pH~1.2) bei 37 °C inkubiert.

Die Quantifizierung erfolgte durch HPLC (HPLC-Säule: Xterra MS C18 2.5 µm 4.6x30mm) mittels Gradientensystem:

- 20 A: Wasser/ 0.01% Trifluoressigsäure, B: Acetonitril/ 0.01% Trifluoressigsäure - 0 min 5%B, 0-3 min 65% B, 3-5 min 65%B, 5-6 min 5%B

Die Quantifizierung erfolgte nach 0.5, 1, 1.5 and 2 h.

25 **Tabelle 3: Hydrolyse/ Stabilität in Magensaft**

Substanz	Zersetzung in %						
	pH = 1,37°C				pH = 7.4, 37°C		
	30 min	1 h	2 h	24 h	1 h	2 h	24 h
3-Hydroxyestra-1,3,5 (10)-trien-17β-yl 3'-sulfamoyl-phenylsulfonat	4 (pH=1.2)	7	14	80	6	13	84
3-Oxoandrost-4-en- 17β-yl 3'-sulfamoyl-phenylsulfonat	3 (pH=1.2)	6	11	78	6	12	75
3-Oxo-7α-methyl- androst-4-en-17β-yl 3'- sulfamoylphenylsulfonat		6	11	71	6	11	70
3-Oxoandrost-4-en-	0	0	0	0	0	0	0

14

17 β -yl n-propionat							
----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Carbonsäureester sind im Magensaft (pH ~ 1) und im Darm (pH ~ 7.4) relativ stabil, werden aber bei der Darmpassage durch dort vorhandene Esterasen gespalten. Während der Magenpassage liegt jedoch noch beinahe vollständig das stabile Prodrug vor.

Die Spaltung der Carbonsäureester erfolgt somit bei der Darmpassage und in der Leber. Für Sulfonsäureester sind keine Enzyme (Esterasen) bekannt. Überraschend war daher, dass die Sulfonate dennoch gespalten werden, wobei eine einfache Hydrolyse stattfindet. Obwohl eine langsame Hydrolyse schon im Magensaft und bei pH= 7.4 stattfindet, besitzen die Sulfonate ausreichende Stabilität, den Magen und den Darm zu passieren. Eine Esterasespaltung findet in der Darmwand nicht statt. Der first-pass-Effekt in der Leber wird umgangen, da die Sulfonate über die Sulfonamidgruppe an Erythrozyten gebunden sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von der Bedeutung für „Drug“ Verwendung finden für die Behandlung und/ oder Prophylaxe verschiedener Krankheitsbilder. Beispielsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für den Fall, dass „Drug“ ein Steroid wie Androgen oder Estrogen ist, in der Hormonersatztherapie (HRT) bei der Frau und beim Mann oder bei der Behandlung hormonell bedingter Erkrankungen bei Mann (Prostata-, Mammakarzinom, Hypogonadismus) und Frau (Endometriose, Mammakarzinom) verwendet werden. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin „Drug“ beispielsweise für ein Androgen oder Estrogen steht, Verwendung finden für die Fertilitätskontrolle bei Mann oder Frau.

Die Verwendung weiterer für „Drug“ genannter Wirkstoffe wie Chinin, Chinchonidin, Hydroxychloroquin, Primaquin oder Mefloquin betrifft die Behandlung von Malaria.

Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin „Drug“ ein Cortisol-derivat bedeutet, können für die Behandlung und Prophylaxe von inflammatorischen und/ oder allergischen Erkrankungen, die durch Immunsuppressiva und/ oder Antiproliferativa zu beeinflussen sind, verwendet werden.

Erfindungsgemäße Prodrugs, in denen „Drug“ ein Nucleosid (Zidovudin, Brivudin, Indinavir, Nelfinavir) bedeutet, können für die Behandlung viraler Erkrankungen (Herpes, HIV) eingesetzt werden.

19

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die pharmazeutischen Zusammensetzungen enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe, beispielsweise Gestagene (Norethisteron, Dienogest, Drospirenon, Levonorgestrel), Antigestagene (Mifepriston, Onapriston) und/ oder Progesteronrezeptormodulatoren (Mesoprogesterone wie Asoprisnil).

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen und Arzneimittel werden vorzugsweise oral appliziert. Sie enthalten neben üblichen Träger- und/oder Verdünnungsmitteln mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I.

10

Dosierung

Die erfindungsgemäßen Prodrugs können oral verabreicht werden.

Im allgemeinen sind zufriedenstellende Resultate sowohl für die Behandlung und / oder Prophylaxe der genannten Indikationen bzw. für die Fertilitätskontrolle zu erwarten, wenn die Dosierung derart erfolgt, dass nach Gabe der Prodrugs eine Menge an entsprechendem Wirkstoff („Drug“) freigesetzt wird, die maximal der pharmazeutisch angewendeten Höchstdosis der jeweiligen „Drug“substanz entspricht.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder auch Depotformen.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise

20

Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titanoxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- 5 Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindung(en) der allgemeinen Formel I mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.



Die erfindungsgemäßen Prodrugs lassen sich gemäß nachfolgender Beispiele synthetisieren, wobei diese der näheren Erläuterung dienen, ohne die Erfindung einzuschränken.

5 Allgemeine Synthesevorschriften

Variante 1

Umsetzung mit Disulfonsäurechloriden

Ein Disulfonsäurechlorid der allgemeine Formel $\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ wird in einer Base, wie z.B. Pyridin, unter Schutzgas gelöst. Zu der Lösung wird die entsprechende Menge einer
10 Drugsubstanz gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in konz. NH_3 -Lsg. eingerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase
15 gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Sulfamoylsulfonate.

Variante 2

20 Umsetzung mit Sulfamoylsulfonsäurehalogeniden

Eine Drugsubstanz wie vorstehend definiert wird in einer Base, wie z.B. Pyridin und einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Chloroform unter Schutzgas gelöst. Unter Kühlung wird zu der Lösung die entsprechende Menge eines Sulfamoylsulfonsäurehalogenides der allgemeine Formel $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Hal}$ gegeben. Die Reaktionsmischung wird bis zur
25 vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird Wasser zugegeben und ggf. mit einer Säure, wie z.B. 10%iger HCl angesäuert. Es wird mit einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Essigester extrahiert, die organische Phase gewaschen und mit einem Trockenmittel, wie z.B. MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält entsprechende Sulfamoylsulfonate.

30

Die entsprechenden Sulfamoylsulfonsäurehalogenide bzw. Disulfonsäurechloride sind kommerziell erhältlich oder mittels der dem Fachmann bekannten Methoden herstellbar.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat

5 1.9 g 1,3-Benzendisulfonylchlorid werden unter Argon in 5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 1.0 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h in 25 ml konz. Ammoniaklösung eingerührt. Nach 10 min wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat.

¹H-NMR (DMSO- D_6): 0.14 (s, 6 H, SiMe), 0.77 (s, 3 H, 18-Me), 0.93 (s, 9 H, t.-Bu),
4.43 (t, 1 H, 17-H), 7.68 (s, 2 H, NH₂).

Beispiel 2

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat

300 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenyl-sulfonat werden in 20 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 200 mg Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben. Nach 1 Stunde werden 20 ml Wasser eingerührt. Die Substanz wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat.

¹H-NMR (DMSO- d_6): 0.76 (s, 3 H, 18-Me), 4.43 (t, 1 H, 17-H), 7.68 (s, 2 H, NH₂),
8.98 (s, 1H, 3-OH).

Beispiel 3

3-Oxo-7 α -methylestra-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat

30 1.9 g 1,3-Benzendisulfonylchlorid werden unter Argon in 5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 1.0 g MENT zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h in 25 ml konz. Ammoniaklösung eingerührt. Nach 10 min wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-Oxo-7 α -methylestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat.

35 ¹H-NMR (DMSO- D_6): 0.66 (d, 3 H, 7-Me), 4.38 (t, 1 H, 17-H), 5.69 (s, 1 H, 4-H),

7.67 (s, 2 H, NH₂), 7.83 - 8.28 (m, 4 H, H-Ar).

Beispiel 4

5 3-Oxo-androst-4-en-17β-yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat

Variante 1

2.0 g 1,3-Benzendisulfonylchlorid werden unter Argon in 5.5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 1.0 g Testosteron zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h in 25 ml konz. Ammoniaklösung eingerührt. Nach 10 min wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
10 getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-Oxo-androst-4-en-17β-yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat.

Variante 2

15 1.0 g Testosteron werden unter Argon in 5.5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 1.8 g 3-Aminosulfonylphenylsulfonylchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h in 25 ml Wasser eingerührt und mit 10%iger HCl angesäuert. Nach 10 min wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-Oxo-androst-4-en-17β-yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat.

20 ¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.78 (s, 3 H, 18-Me), 1.11 (s, 3 H, 19-Me), 4.34 (t, 1 H, 17-H),
5.60 (s, 1 H, 4-H), 7.67 (s, 2 H, NH₂), 7.83 - 8.28 (m, 4 H, H-Ar).

Beispiel 5

25 Zidovudin-sulfamoylphenylsulfonat

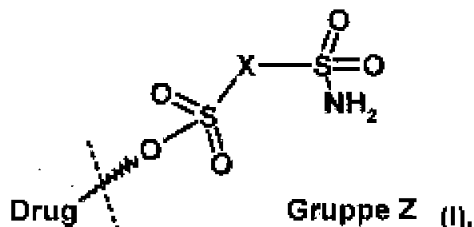
2.0 g 1,3-Benzendisulfonylchlorid werden unter Argon in 5.5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden bei 0°C 1.0 g Zidovudin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h rühren bei RT in 25 ml konz. Ammoniaklösung gegeben. Nach 10 min Rühren wird zur Trockene eingeeengt, mit EE extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand an
30 Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält Zidovudin-sulfamoylphenylsulfonat.

¹H-NMR (DMSO-D₆): 1.17 (s, 3 H, Me), 2.40 (m, 2 H, CH₂), 4.00 (m, 1 H, CH), 4.42
(m, 2 H, CH₂), 6.09 (m, 1 H, CH), 7.40 (s, 1 H, CH), 7.66 (s, 2
H, NH₂), 7.85-8.30 (3 m + s, 5 H, 4-H), 11.35 (s, 1 H, NH).

Beispiel 6Chinchonidin-sulfamoylphenylsulfonat

2.0 g 1,3-Benzendisulfonylchlorid werden unter Argon in 5.5 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden bei 0°C 1.0 g Chinchonidin zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 2 h
5 rühren bei RT in 25 ml konz. Ammoniaklösung gegeben. Nach 10 min Rühren wird zur Trockene eingeeengt, mit EE extrahiert. Die organische Phase wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält Chinchonidin-sulfamoylphenylsulfonat.

¹H-NMR (DMSO-D₆): 4.99 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.94 (m, 1 H, CH=CH₂),
10 7.58 (s, 2 H, NH₂).

Patentansprüche**1. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel I**

10

warin

X eine C₁₋₁₂-Alkandiy-, eine C_pF_{2p}-Gruppe mit p=1-5, eine C₃₋₈-Cycloalkandiy-, eine Arylen-, eine Heteroalkandiy-, eine C₁₋₄-Alkandiyaryl-, eine C₁₋₄-Alkandiy-C₃₋₈-Cycloalkyl- oder C₃₋₈-Cycloalkandiy-C₁₋₄-Alkylgruppe sind, und

Drug ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe ein Sulfonat bilden kann, wie Steroide, Antimalariamittel, Nucleoside, Isoflavonoide, welche gegebenenfalls substituiert sein können.

2. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei

Drug Steroide wie Estrogene, beispielsweise Estradiol oder Estriol oder Androgene, beispielsweise Testosteron, MENT (7 α -Methyl-19-Nortestosteron), eF-MENT (11-Fluor-7 α -Methyl-19-Nortestosteron), Nandrolon, DHT (Dihydrotestosteron) oder Gestagene, beispielsweise Norethisteron, Dienogest oder Levonorgestrel Kortikoide, beispielsweise Cortisol Antimalariamittel, beispielsweise Chinin, Chinchonidin, Hydroxychloroquin, Primaquin, Mefloquin oder Nucleoside bestehend aus einem Zucker wie Ribose oder Desoxyribose und einer Base wie Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin oder Uracil, weiterhin Zidovudin, Brivudin, Indinavir, Nelfinavir Isoflavonoide beispielsweise Genistein

bedeuten.

3. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei X eine Arylengruppe ist.



4. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 3, wobei X ein unsubstituierter oder mit einem Chlor substituierter Phenyl-, Pyridyl- oder Thiophenylrest ist.
5. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 3 oder 4, nämlich
- 5 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 2) 3-Acetoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 3) 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 10 5) 2-Methoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 6) 3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 7) 3,17 β -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 8) 3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 9) Chinin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 15 10) Cinchonidin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 11) Zidovudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 12) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 13) 3-Oxoandrost-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 20 15) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat
 - 16) Brivudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, wobei der Wirkstoff ein Antimalariamittel wie Arteether, Artemether, Artesunat, Chloroquin, Pamaquin,
- 25 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, Chininsalicylat oder Chinin-sulfat, ist.
- 30
7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 6 zur Prävention eines Parasitenbefalls von Erythrozyten.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-7, wobei die therapeutisch erwünschte Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffes oder seiner Metaboliten erfolgt.
- 5 9. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und gegebenenfalls mindestens einem weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/ oder Trägerstoffen.
- 10 10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei der weitere Wirkstoff eine steroidale Verbindung ist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, wobei die weitere steroidale Verbindung ein Gestagen, Antigestagen oder ein Progesteronrezeptor-Modulator ist.
- 15 12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin die enthaltenen Gestagene Norethisteron, Dienogest, Drospirenon, Levonorgestrel, Antigestagene Mifepriston, Onapriston und Progesteronrezeptor-Modulatoren beispielsweise Mesoprogesterone wie Asoprisnil sind.
- 20 13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels
14. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels für die
- 25 Hormonersatztherapie.
15. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-8 für die weibliche Fertilitätskontrolle.
- 30 16. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von hormonell bedingten Erkrankungen bei Mann und Frau.
17. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und
- 35 Prophylaxe von Endometriose, Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Hypogonadismus.

18. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.
- 5 19. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von inflammatorischen und/ oder allergischen Erkrankungen
20. Verfahren zur Herstellung der Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 durch Umsetzung eines entsprechenden Wirkstoffes „Drug“ gemäß
- 10 Anspruch 1 und 2 mit einem Disulfonsäurechlorid $\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ in Gegenwart einer Base und anschließende Behandlung mit Ammoniak oder
- durch Umsetzung des entsprechenden Wirkstoffes „Drug“ gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem Sulfamoylsulfonsäurehalogenid $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ in Gegenwart einer Base.
- 15 21. Verfahren gemäß Anspruch 20, wobei die Base Pyridin ist.

1
g

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 07 de junio de 2007 (07.06.2007)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2007/062874 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/011726**
(22) **Fecha de presentación internacional: 27 de noviembre de 2006**
(27.11.2006)
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Fecha de prioridad: 10 2005 057 408.4 del 30 de noviembre de 2005**
(30.11.2005) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).**
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): WYRWA, Ralf [DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (DE). NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse 9, 13467 Berlin (DE). GANZER, Ursula [DE/DE]; Spechtstrasse 26, 13505 Berlin (DE).**
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

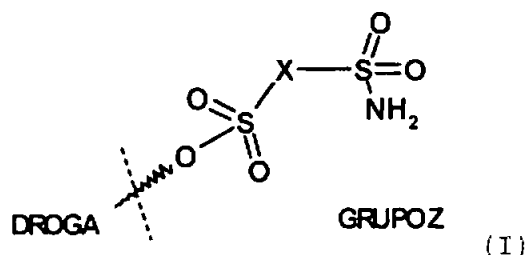
Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe
-

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Prodrogas de Sulfonato de Sulfamoilo

(57) Resumen



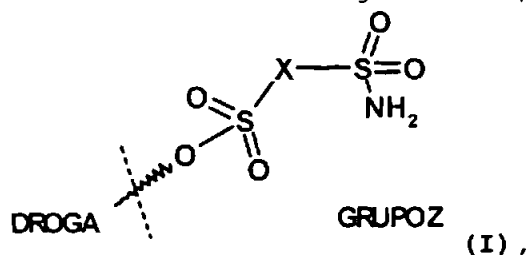
Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general I, con un proceso para su producción, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con su uso para la producción de agentes farmacéuticos disponibles por vía oral.

Los compuestos de acuerdo a la invención se unen a anhidrasas carbónicas e inhiben a estas enzimas.

yl

Prodrogas de Sulfonato de Sulfamoilo

Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonato
5 de sulfamoilo de fórmula general I,



un proceso para la producción de estas prodrogas,
composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos,
y su uso para la producción de agentes farmacéuticos
10 disponibles por vía oral.

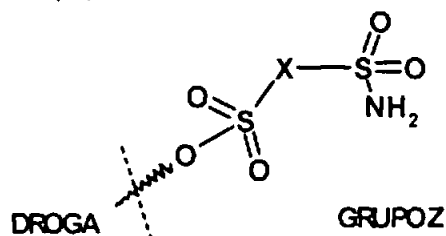
A partir de WO 01/91797, se conocen compuestos
esteroides que están unidos a través de un grupo -SO₂NR¹R² a
los eritrocitos y que se acumulan allí. La relación de
concentración de los compuestos entre eritrocitos y plasma
15 es de entre 10 y 1000:1, preferiblemente entre 30 y 1000:1,
de modo que se puede hablar de la formación de un depósito
en los eritrocitos. Debido a la fuerte unión de los
compuestos a los eritrocitos, se evita su metabolización
durante el pasaje a través del hígado. Como desventaja, no
20 se consiguen niveles de ingrediente activo de interés para
la terapia a pesar de una reducida metabolización con las
dosificaciones indicadas. Las razones para esto se pueden

buscar en la excesiva unión a los eritrocitos, en un clivaje inducido por enzimas y en las bajas solubilidades.

Es el objeto de esta invención proveer nuevas prodrogas que estén disponibles por vía oral y que, en comparación con
5 el arte previo, aseguren un nivel de ingrediente activo de interés para la terapia incluso a bajas dosificaciones.

Este objetivo se consigue mediante las prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general (I), en donde se une un radical de sulfamoilo a la droga que se va a liberar,
10 a través de un espaciador X por medio de un enlace sulfonato.

Las prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general (I) son



15 (I),

en donde

X es un C₁₋₁₂-alcanodiilo, un grupo C_pF_{2p} en donde p = entre 1 y 5, un grupo C₃₋₈-cicloalcanodiiloo, un arileno, un heteroalcanodiilo, un C₁₋₄-alcanodiiloarilo, un C₁₋₄-
20 alcanodiil-C₃₋₈-cicloalquilo o un C₃₋₈-cicloalcanodiil-C₁₋₄-alquilo, y

Droga es un ingrediente activo para su uso farmacéutico que puede formar un sulfonato a través de un grupo OH, tal como esteroides, agentes antimaláricos, nucleósidos, o isoflavonoides, los que opcionalmente pueden
5 estar sustituidos.

Los compuestos de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la invención unidos a eritrocitos, son altamente solubles en agua y se clivan hidrolíticamente sin la asistencia de enzimas.

10 Para el propósito de esta invención, "grupo C_{1-12} -alcanodiilo" se define como un radical alquileo unido doblemente, ramificado o de cadena lineal con hasta 12 átomos de carbono que opcionalmente puede estar sustituido con, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, o
15 grupos nitrilo. Como ejemplos, se puede mencionar un grupo metano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, octano-1,8-diilo, y undecano-1,11-diilo.

Para el propósito de esta invención, grupo C_pF_{2p} con $p =$
20 entre 1 y 5 se define como un radical alquilo ramificado o de cadena lineal perfluorado con hasta 5 átomos de carbono. Como ejemplos, se puede mencionar un grupo perfluoropropano-1,3-diilo, perfluorobutano-1,4-diilo, y perfluoropentano-1,5-diilo.

6
34

El previamente mencionado "grupo C₃₋₈-cicloalcanodiilo" significa, de acuerdo a la invención, un grupo carbocíclico unido doblemente, mono- o bicíclico con entre 3 y 8 átomos de carbono que opcionalmente puede estar sustituido con
5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, y grupos nitrilo, tales como, por ejemplo, con un grupo ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,3-diilo o a ciclohexano-1,4-diilo.

El previamente mencionado "grupo arileno" significa, de acuerdo a la invención, un grupo carbocíclico doblemente
10 unido, aromático entre mono y tricíclico, con entre 6 y 15 átomos de carbono que opcionalmente puede estar sustituido con átomos de halógenos, grupos hidroxilo, grupos nitrilo, y grupos alquilo, tales como, por ejemplo, con un grupo m-fenileno, p-fenileno, fenantrileno o naftaleno.

15 El radical heteroarileno incluye, en cada caso, entre 5 y 16 átomos de anillo y contiene, en lugar de carbono, uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, en el anillo. El radical heteroarilo puede ser mono, bi o tricíclico.

20 Por ejemplo, se pueden mencionar: tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazol, benzoxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo,

35

isoindolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinolilo, y isoquinolilo.

Para el propósito de esta invención, un grupo heteroalcanodiilo es un radical de heteroalquilo doblemente
5 unido, de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado con, en cada caso, entre 1 y 6 átomos de carbono y pueden contener, en lugar de carbono, uno o más heteroátomos que son iguales o diferentes, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, tales como, por ejemplo, un radical bis-etilenoxilo.

10 El "grupo C₁₋₄-arilalcanodiilo" es un grupo arilo que está unido a un esqueleto a través de un grupo C₁-C₄-alcanodiilo, en donde el grupo alcanodiilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, se puede mencionar bencilo o fenotileno.

15 El "grupo C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₄-alcanodiilo" significa, por ejemplo, cicloalquil-(CH₂)-, cicloalquil-(C₂H₄)-, cicloalquil-(C₃H₆)-, cicloalquil-(C₄H₈)-, o cicloalquil-(C₅H₁₀)-. En este caso, cicloalquilo puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o
20 ciclocetilo.

"Grupo C₁₋₄-alquil-C₃₋₈-cicloalcanodiilo" se define como metilcicloalcanodiilo, etilcicloalcanodiilo, propilcicloalcanodiilo, butilcicloalcanodiilo, o pentilcicloalcanodiilo. En este caso, cicloalcanodiilo puede
25 ser ciclopropano-1,3-diilo, ciclobutano-1,4-diilo,

ciclopentano-1,5-diilo, ciclohexano-1,6-diilo, cicloheptano-1,7-diilo o ciclooctano-1,8-diilo.

En el contexto de esta invención, el término "átomo de halógeno" se define como un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, preferiblemente un átomo de flúor, cloro, o bromo.

Un ingrediente activo para su uso farmacéutico que puede formar un sulfonato a través de un grupo OH significa, para el propósito de esta invención, lo siguiente:

10 Esteroides: Estrógenos, por ejemplo estradiol o estriol, o

 andrógenos, por ejemplo testosterona, MENT (7 α -metil-19-nortestosterona), eF-MENT (11-fluoro-7 α -metil-19-nortestosterona), nandrolona, DHT (dihidrotestosterona), o

15 gestágenos, por ejemplo noretisterona, dienogest o levonorgestrel,

 o corticoides, por ejemplo cortisol

 Agentes antimaláricos: quinina, cinchonidina, hidroxicloroquina, primaquina, mefloquina; o

20 Nucleósidos: consisten en un azúcar, tal como ribosa o desoxirribosa, y una base, tal como adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, y también zidovudina, brivudina, indinavir, y nelfinavir;

 Isoflavonoides: genisteína.

Los compuestos especialmente preferidos se especifican como sigue:

- 1) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 5 2) 3'- sulfamoilfenilsulfonato de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 3) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-ter-butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 4) 4'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-10 1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 5) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 2-metoxi-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 6) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 15 7) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,17 β -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 8) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-benzoiloxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 9) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de quinina,
- 20 10) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de cinchonidina,
- 11) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de zidovudina,
- 12) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 13) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrostan-17 β -25 ilo,

14) 3'-sulfamoylphenylsulfonate de 3-oxo-7 α -metilandrosta-4-en-17 β -ilo,

15) 3'-sulfamoylphenylsulfonate de 3-oxoestra-4-en-17 β -ilo, y

5 16) 3'-sulfamoylphenylsulfonate de brivudina.

El compuesto droga de interés terapéutico se libera por medio de hidrólisis a partir de los compuestos de acuerdo a la invención.

Pruebas In Vitro:

10 Inhibición de Anhidrasa Carbónica

Principio de la Prueba:

Determinación fotométrica de la inhibición de anhidrasa carbónica humana I o II con sulfonamidas o sulfamatos en placas de microtitulación con la ayuda de la conversión
15 enzimática de acetato de nitrofenilo con un cambio de color de incoloro a amarillo.

Tabla 1: Valores de Inhibición IC₅₀ de Anhidrasa Carbónica Humana I

Inhibidor	IC ₅₀ de CA II (nM)	IC ₅₀ de CA I (nM)
3-sulfamato de Estradiol	34	157 $\pm$ 10,6
3'-aminosulfonilfenil-sulfonato de 3-Oxoandrosta-4-en-17 β -ilo	120	2300
3'-aminosulfonil-fenilsulfonato de 3-Oxo-7 α -metilandrosta-4-en-17 β -ilo	120	2300
3'-aminosulfonilfenilsulfonato de 3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo	81	1700
sulfonato de Zidovudina	1100	2900
Acetazolamida (conocido inhibidor de)	61	1200 1900 ¹⁾

11
24
5

Bibliografía: ¹⁾ C. Landolfi, M. Marchetti, G. Ciocci, and C. Milanese, Journal of Pharmacological y Toxicological Methods 38, 169-172 (1997).

Se encontró que las prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la invención sorprendentemente inhiben en forma fácil la anhidrasa carbónica II. A partir de esto se puede deducir una concentración de las prodrogas, de acuerdo a la invención, en los eritrocitos.

Datos Fisicoquímicos

10 Solubilidad en Agua

a) Medida de Cinética:

Los compuestos de acuerdo a la invención se midieron como solución 10 mmol en DMSO en una solución amortiguadora de fosfato 0,01 M a pH 7,4 y 25°C con nefelometría y
15 turbidimetría.

En estado turbio, se agregó la solución a probar en forma de gotas a la solución amortiguadora hasta establecer un precipitado.

El precipitado se detectó en una serie de diluciones
20 (compuestos en una solución amortiguadora de fosfato de acuerdo a la invención) mediante nefelometría.

b.) Medida Termodinámica:

Se agregaron los compuestos en forma sólida de acuerdo a la invención a un exceso de un sistema amortiguador acuoso
25 de diferentes valores de pH. Se agitó durante 24 horas a

25°C. Luego de centrifugar, se examinó la solución con HPLC (HPLC: columna: Xterra MS C18 2,5 μ m, 30 x 4,6 mm). Se usaron dos sistemas gradientes estándares en base a los compuestos a medir:

- 5 Gradiente ácido: A: agua/ácido trifluoroacético 0,01%, B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético 0,01% - 0 minuto 5% de B, entre 0 y 3 minutos 65% de B, entre 3 y 5 min 65% de B, entre 5 y 6 min 5% de B

- 10 Gradiente alcalino: A: agua/amoniaco 0,025%, B: acetonitrilo/amoniaco 0,025% - 0 minutos 20% de B, entre 0 y 3 minutos 80% de B, entre 3 y 5 minutos 80% de B, entre 5 y 6 minutos 20% de B.

Tabla 2: Solubilidad en Agua

Sustancia	Solubilidad en Agua
3-sulfamato de Estradiol	0,15 mg/100 ml
Propionato de Testosterona	Insoluble
3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-Hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo	3 mg/l
3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-Oxoandrost-4-en-17 β -ilo	5 mg/l
3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-Oxo-7 α -metilandrost-4-en-17 β -ilo	Alrededor de 6 mg/l

Los compuestos de acuerdo a la invención muestran una mayor solubilidad cuando se los compara con prodrogas de sulfamato y ésteres de ácido carboxílico, lo que permite una mejor absorción en el intestino.

5 **Hidrólisis**

Los compuestos de acuerdo a la invención se midieron como una solución en DMSO en una solución amortiguadora acuosa de diferentes valores de pH a 37°C.

La cuantificación tuvo lugar mediante HPLC (HPLC
10 columna: Xterra MS C18 2,5 µm 4,6 x 30mm). En base a las sustancias de prueba a medir, se usó el siguiente sistema de gradientes para la HPLC:

Gradiente ácido: A: agua/ácido trifluoroacético 0,01%,
B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético 0,01% - 0 minutos 5%
15 de B, entre 0 y 3 minutos 65% de B, entre 3 y 5 minutos 65%
de B, entre 5 y 6 minutos 5% de B

Gradiente alcalino: A: agua/amoníaco 0,025%, B:
acetonitrilo/amoníaco 0,025% - 0 minutos 20% de B, entre 0
y 3 minutos 80% de B, entre 3 y 5 minutos 80% de B, entre 5
20 y 6 minutos 20% de B. La cuantificación tuvo lugar después
de 1 y 2 horas y después de 24 horas.

Estabilidad en Jugo Gástrico Simulado:

Las soluciones de los compuestos de acuerdo a la
invención se incubaron a 37°C en jugo gástrico simulado
25 (solución acuosa de NaCl con pepsina, pH~1,2).

La cuantificación tuvo lugar mediante HPLC (HPLC- columna: Xterra MS C18 2,5 μ m 4,6 x 30mm) usando el sistema de gradientes:

A: agua/ácido trifluoroacético 0,01%, B: acetonitrilo/ácido trifluoroacético 0,01% - 0 minutos 5% de B, entre 0 y 3 minutos 65% de B, entre 3 y 5 minutos 65% de B, entre 5 y 6 minutos 5% de B.

La cuantificación tuvo lugar luego de 0,5, 1, 1,5 y 2 horas.

10 **Tabla 3: Hidrólisis/Estabilidad en Jugo Gástrico**

Sustancia	Descomposición en %						
	pH = 1, 37°C				pH = 7,4, 37°C		
	30 minutos	1 h	2 h	24 h	1 h	2 h	24 h
3'-sulfamoilfenil sulfonato de 3-Hidroxiestra-1,3,5 (10)-trien-17 β -ilo	4 (pH=1,2)	7	14	80	6	13	84
fenilsulfonato de 3-Oxoandrost-4-en-17 β -il 3'-sulfamoilo	3 (pH=1.2)	6	11	78	6	12	75
3'-sulfamoilfenilsulfonato		6	11	71	6	11	70

7/3

de 3-Oxo-7 α -metil- androst-4-en-17 β -ilo							
n-propionato de 3- Oxoandrost-4-en-17 β -ilo	0	0	0	0	0	0	0

Los ésteres de ácido carboxílico son relativamente estables en jugo gástrico (pH ~ 1) y en el intestino (pH ~ 7,4), pero se clivan al pasar por el intestino mediante esterases que existen allí. Durante el pasaje a través del estómago, sin embargo, la prodroga estable permanece casi completa.

El clivaje del éster de ácido carboxílico tiene lugar por lo tanto cuando pasa a través del intestino y en el hígado.

No se conocen enzimas (esterasas) para el éster del ácido sulfónico. Por lo tanto fue sorprendente que se cliven los sulfonatos, en lugar de tener lugar una hidrólisis simple. A pesar de que ya tiene lugar una hidrólisis lenta en el jugo gástrico y cuando el pH = 7,4, los sulfonatos tienen una estabilidad adecuada para pasar a través del estómago y el intestino. No tiene lugar un clivaje por esterases en la pared intestinal. El efecto del primer pasaje por el hígado se evita debido a que los sulfonatos están unidos con el grupo sulfonamida a los eritrocitos.

16 

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención pueden, en función del significado de "droga," usarse para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes cuadros clínicos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar si la "droga" es un esteroide, tal como andrógeno o estrógeno, en terapia de reemplazo hormonal (HRT) en mujeres y hombres, o en el tratamiento de enfermedades inducidas por hormonas en hombres (cáncer de próstata, cáncer de mama, hipogonadismo) y en mujeres (endometriosis, cáncer de mama). Además, los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención, en donde "droga," por ejemplo, significa un andrógeno o estrógeno, se pueden usar para el control natal en hombres y mujeres.

El uso de ingredientes activos adicionales mencionados como "droga", tales como quinina, cinchonidina, hidroxiclороquina, primaquina o mefloquina, se relaciona con el tratamiento de malaria.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención, en donde "droga" significa un derivado de cortisol, se pueden usar para el tratamiento y profilaxis de enfermedades inflamatorias o alérgicas que están influenciadas por agentes inmunosupresores y/o agentes antiproliferativos.

Las prodrogas de acuerdo a la invención, en donde "droga" significa un nucleósido (zidovudina, brivudina,

indinavir, nelfinavir), se pueden usar para el tratamiento de enfermedades virales (herpes, HIV). Además, son objetos de esta invención las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a
5 la invención y opcionalmente ingredientes activos adicionales, por ejemplo gestágenos (noretisterona, dienogest, drospirenona, levonorgestrel), antigestágenos (mifepristona, onapristona) y/o moduladores de receptor de progesterona (mesoprogestinas, tales como asoprisnil).

10 Estas composiciones farmacéuticas y agentes farmacéuticos se administran preferiblemente por vía oral. Además de los vehículos y/o diluyentes usuales, las mismas contienen al menos un compuesto de fórmula general I.

Dosificación

15 Las prodrogas de acuerdo a la invención se pueden administrar por vía oral.

Por lo general, se esperan resultados satisfactorios tanto para el tratamiento y/o profilaxis de las indicaciones mencionadas previamente o para el control natal si se lleva
20 a cabo la dosificación de tal manera que después de la administración de las prodrogas, se libera una cantidad del ingrediente activo correspondiente ("droga") que corresponda a la dosis máxima de uso farmacéutico más alta de la respectiva sustancia "droga".

NB

Los agentes farmacéuticos de esta invención se producen en una forma conocida con los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos usuales y los adyuvantes técnico-farmacéuticos comúnmente usados para la forma de administración deseada con una dosificación apropiada. Las preparaciones preferidas están en una forma de dispensado que es apropiada para la administración oral. Dichas formas de dispensado son, por ejemplo, tabletas, tabletas con película, tabletas recubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones u otras formas de depósito.

Las tabletas correspondientes se pueden obtener mediante, por ejemplo, mezclado del ingrediente activo con adyuvantes conocidos, por ejemplo dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, explosivos tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes de unión tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto de depósito, tales como carboxilpolimetileno, carboxilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Las tabletas también pueden consistir en varias capas.

Por consiguiente, las tabletas recubiertas se pueden producir mediante recubrimiento de núcleos producidos en forma análoga a las tabletas con agentes usados convencionalmente en recubrimientos de cubiertas de

tabletas, por ejemplo polivinilpirrolidona o shellac, goma arábica, talco, óxido de titanio o azúcar. Aquí, las cubiertas de las tabletas recubiertas también pueden consistir en varias capas, en donde se pueden usar los
5 excipientes que se mencionaron previamente en el caso de las tabletas.

Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos de fórmula general I de acuerdo a la invención pueden contener además agentes mejoradores del sabor tales
10 como sacarina, ciclamato o azúcar así como también, por ejemplo, agentes saborizantes tales como vainilla o extracto de naranja. Además, las mismas pueden contener adyuvantes de suspensión tales como carboximetilcelulosa de sodio o conservantes tales como p-hidroxibenzoato.

15 Las cápsulas que contienen compuestos de fórmula general I se pueden producir mediante, por ejemplo, la mezcla de los compuesto(s) de fórmula general (I) con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbitol y encapsulamiento en cápsulas de gelatina.

20 Las prodrogas de acuerdo a la invención se pueden sintetizar de acuerdo a los siguientes ejemplos, en donde estos últimos se usan para una explicación más detallada, sin limitar a esta invención.

Instrucciones Generales de Síntesis

25 **Variante 1**

Reacción con Cloruros de Ácido Disulfónico

Se disuelve un cloruro de ácido disulfónico de fórmula general $\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ bajo un gas de protección en una base, tal como, por ejemplo, piridina. Se agrega la cantidad correspondiente de una sustancia droga a la solución. Se agita la mezcla de reacción hasta que se complete la reacción. Luego, se agita la mezcla de reacción en una solución de NH_3 concentrado. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca. Se extrae el residuo con un solvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, se lava la fase orgánica, y se seca con un desecante tal como, por ejemplo, MgSO_4 . Después de la filtración, se concentra por evaporación y se separa por cromatografía en gel de sílice. Se obtienen los sulfonatos de sulfamoilo correspondientes.

Variante 2

Reacción con Haluros de Ácido Sulfamoilsulfónico

Una sustancia droga, como se definió previamente, se disuelve bajo un gas protector en una base, tal como, por ejemplo, piridina, y un solvente inerte, tal como, por ejemplo, cloroformo. Mientras se enfría, se agrega a la solución la cantidad correspondiente de un haluro de ácido sulfamoilsulfónico de fórmula general $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Hal}$. Se agita la mezcla de reacción hasta que se complete la reacción. Luego, se agrega agua, y se acidifica

opcionalmente un ácido, tal como, por ejemplo, HCl al 10%. Se extrae con un solvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, se lava la fase orgánica, y se seca con un desecante, tal como, por ejemplo, $MgSO_4$. Después de la
 5 filtración, se concentra por evaporación y se separa por cromatografía en gel de sílice. Se obtienen los correspondientes sulfonatos de sulfamoilo.

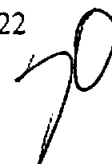
Los haluros de ácido sulfamoilsulfónico o cloruros de ácido disulfónico correspondientes están disponibles
 10 comercialmente o se pueden producir mediante métodos que son conocidos por un experto en la materia.

Ejemplos sintéticos

Ejemplo 1

3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-tert-
 15 butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17β-ilo

Se disolvió 1,9 g de cloruro de 1,3-bencendisulfonilo bajo argón en 5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,0 g de 3-tert-butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó en 25 ml
 20 de una solución concentrada de amoníaco. Después de 10 minutos, se succionó, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice. Se obtuvo 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-tert-butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17β-ilo.



^1H -RMN (DMSO- D_6): 0,14 (s, 6 H, SiMe), 0,77 (s, 3 H, 18-Me), 0,93 (s, 9 H, t.-Bu), 4,43 (t, 1 H, 17-H), 7,68 (s, 2 H, NH_2).

Ejemplo 2

5 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

Se disolvió 300 mg de 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-tert-butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo en 20 ml de THF. Mientras se agitaba, se agregó 200 mg de flucruo
10 de tetrabutylamonio a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó agitando 20 ml de agua. La sustancia se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró por evaporación y se cromatografió sobre gel de
15 sílice. Se obtuvo 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,76 (s, 3 H, 18-Me), 4,43 (t, 1 H, 17-H), 7,68 (s, 2 H, NH_2), 8,98 (s, 1H, 3-OH).

Ejemplo 3

20 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-7 α -metilestra-4-en-17 β -ilo

Se disolvió 1,9 g de cloruro de 1,3-bencendisulfonilo bajo argón en 5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,0 g de MENT. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó en
25 25 ml de solución concentrada de amoníaco. Después de 10

51

minutos, se succionó, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice. Se obtuvo 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-7 α -metilestr-4-en-17 β -ilo.

- 5 ^1H -RMN (DMSO- D_6): 0,66 (d, 3 H, 7-Me), 4,38 (t, 1 H, 17-H), 5,69 (s, 1 H, 4-H), 7,67 (s, 2 H, NH_2), 7,83 - 8,28 (m, 4 H, H-Ar).

Ejemplo 4

3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-androst-4-en-17 β -ilo

10 Variante 1

- Se disolvió 2,0 g de cloruro de 1,3-bencendisulfonilo bajo argón en 5,5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,0 g de testosterona. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó en 25 ml de solución concentrada de amoníaco. Después
- 15 de 10 minutos, se succionó, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice. se obtuvo 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-androst-4-en-17 β -ilo.

Variante 2

- 20 Se disolvió 1,0 g de testosterona bajo argón en 5,5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,8 g de cloruro de 3-aminsulfonilfenilsulfonilo. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se agitó en 25 ml de agua y se acidificó con HCl al 10%. Después de 10 minutos, se succionó, se lavó con agua y
- 25 se secó. El residuo se purificó cromatográficamente sobre

gl

gel de sílice. Se obtuvo 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-androst-4-en-17 β -ilo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 0,78 (s, 3 H, 18-Me), 1,11 (s, 3 H, 19-Me), 4,34 (t, 1 H, 17-H), 5,60 (s, 1 H, 4-H), 7,67 (s, 2
5 H, NH_2), 7,83 - 8,28 (m, 4 H, H-Ar).

Ejemplo 5

Sulfonato de zidovudin-sulfamoilfenilo

Se disolvió 2,0 g de cloruro de 1,3-bencendisulfonilo bajo argón en 5,5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,0 g de
10 zidovudina a 0°C. después de 2 horas de agitar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a 25 ml de solución concentrada de amoníaco. Después de 10 minutos de agitar, se evaporó a sequedad y se extrajo con EE. La fase orgánica se concentró por evaporación y el residuo se
15 purificó cromatográficamente sobre gel de sílice. Se obtuvo sulfonato de zidovudin-sulfamoilfenilo.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6): 1,17 (s, 3 H, Me), 2,40 (m, 2 H, CH_2), 4,00 (m, 1 H, CH), 4,42 (m, 2 H, CH_2), 6,09 (m, 1 H, CH), 7,40 (s, 1 H, CH), 7,66 (s, 2 H, NH_2), 7,85-8,30 (3 m + s, 5
20 H, 4-H), 11,35 (s, 1 H, NH).

Ejemplo 6

Sulfonato de cinchonidin-sulfamoilfenilo

Se disolvió 2,0 g de cloruro de 1,3-bencendisulfonilo bajo argón en 5,5 ml de piridina. Luego, se agregó 1,0 g de
25 cinchonidina a 0°C. Después de 2 horas de agitar a

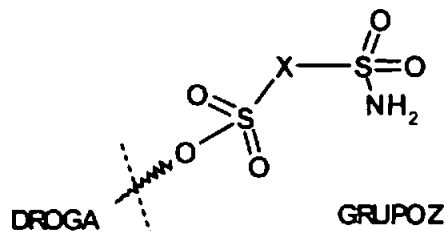
25
12

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agregó a 25 ml de solución concentrada de amoníaco. Después de 10 minutos de agitar, se evaporó a sequedad y se extrajo con EE. La fase orgánica se concentró por evaporación, y el
5 residuo se purificó cromatográficamente sobre gel de sílice. Se obtuvo sulfonato de cinchonidin-sulfamoilfenilo.

^1H -RMN (DMSO- D_6): 4,99 (m, 2H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$), 5,94 (m, 1 H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 7,58 (s, 2H, NH_2).

Reivindicaciones

1. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general I



5 (I)

en donde

X es un C₁₋₁₂-alcanodiilo, un grupo C_pF_{2p} en donde p = entre 1 y 5, un grupo C₃₋₉-cicloalcanodiilo, un arileno, un heteroalcanodiilo, un C₁₋₄-alcanodiilloarilo, un C₁₋₄-
 10 alcanodiil-C₃₋₉-cicloalquilo o un C₃₋₉-cicloalcanodiil-C₁₋₄-alquilo, y

Droga es un ingrediente activo para su uso farmacéutico que puede formar un sulfonato con un grupo OH, tal como esteroides, agentes antimaláricos, nucleósidos, o
 15 isoflavonoides, los que opcionalmente pueden estar sustituidos.

2. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

Droga significa esteroides, tales como estrógenos, por
 20 ejemplo estradiol o estriol, o andrógenos, por ejemplo testosterona, MENT (7α-metil-19-nortestosterona), eF-MENT (11-fluoro-7α-metil-19-nortestosterona), nandrolona, DHT



(dihidrotestosterona), o gestágenos, por ejemplo noretisterona, dienogest o levonorgestrel, corticoides, por ejemplo cortisol agentes antimaláricos, por ejemplo quinina, cinchonidina, hidroxiclороquina, primaquina, mefloquina o
5 nucleósidos que consisten en un azúcar, tales como ribosa o desoxirribosa, y una base, tal como adenina, guanina, citosina, timina o uracilo, y también zidovudina, brivudina, indinavir, nelfinavir, isoflavonoides, por ejemplo genisteína.

10 3. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la reivindicación 1, en donde X es un grupo arileno.

4. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la reivindicación 3, en donde X es un radical fenileno, piridileno o tiofenileno que está no sustituido o que está
15 sustituido con un cloro.

5. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo a la reivindicación 3 o 4, denominadas

- 1) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 20 2) 3'- sulfamoilfenilsulfonato de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 3) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-ter-butildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 4) 4'-sulfamcilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-
25 1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,

- 5) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 2-metoxi-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 6) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 5 7) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,17 β - dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 8) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-benzoiloxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 9) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de quinina,
- 10 10) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de cinchonidina,
- 11) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de zidovudina,
- 12) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 13) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrostan-17 β -ilo,
- 15 14) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-7 α -metilandrost-4-en-17 β -ilo,
- 15) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo, y
- 20 16) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de brivudina.
6. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde el ingrediente activo es un agente antimalárico, tal como arteether, artemether, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, 25 proguanilo, cinchonidina, cinchonina, hidroxiclороquina,

pamaquina, primaquina, pirimetamina, quinina, o un derivado de quinina, tal como bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formato de quinina, gluconato de quinina, iodhidrato de quinina, clorhidrato de quinina, salicilato de quinina o sulfato de quinina.

7. Uso de los compuestos de acuerdo a la reivindicación 6 para la prevención de un ataque parasítico de eritrocitos.

8. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el efecto terapéuticamente deseado tiene lugar mediante la liberación, especialmente por clivaje hidrolítico del ingrediente activo contenido en la prodroga o sus metabolitos.

9. Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente al menos un ingrediente activo adicional junto con adyuvantes y/o vehículos compatibles para su uso farmacéutico.

10. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 9, en donde el ingrediente activo adicional es un compuesto esteroide.

11. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 10, en donde el compuesto esteroide adicional

es un gestágeno, antigestágeno o un modulador de receptor de progesterona.

12. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 11, en donde los gestágenos incluidos son noretisterona, dienogest, drospirenona, o levonorgestrel; los antigestágenos son mifepristona, onapristona, y moduladores de receptor de progesterona, por ejemplo, mesoprogestinas, tales como asoprisnil.

13. Uso de los compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 8 para la producción de un agente farmacéutico.

14. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la producción de un agente farmacéutico para terapia de reemplazo hormonal.

15. 15. Uso de los compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8 para el control natal de la mujer.

16. 16. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la producción de un agente farmacéutico para terapia y/o profilaxis de enfermedades inducidas por hormonas en hombres y mujeres.

17. 17. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la producción de un agente farmacéutico para terapia y/o profilaxis de endometriosis, cáncer de mama, cáncer de próstata o hipogonadismo.

18. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la producción de un agente farmacéutico para terapia y/o profilaxis de enfermedades que están influenciadas positivamente por la inhibición de la actividad de anhidrasa carbónica.

19. Uso de acuerdo a la reivindicación 13 para la producción de un agente farmacéutico para terapia y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

20. Procesos para la producción de prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1 por reacción de un ingrediente activo correspondiente "Droga" de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2, con un cloruro de ácido disulfónico $\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ en presencia de una base, y subsiguiente tratamiento con amoníaco, o por reacción del correspondiente ingrediente activo "Droga" de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2 con un haluro de ácido sulfamoilsulfónico $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ en presencia de una base.

21. Proceso de acuerdo a la reivindicación 20, en donde la base es piridina.

1
60

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 07 de junio de 2007 (07.06.2007)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2007/062874 A3**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2006/011726
(22) **Fecha de presentación internacional:** 27 de noviembre de 2006
(27.11.2006)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Fecha de prioridad:** 10 2005 057 408.4 del 30 de noviembre de 2005
(30.11.2005) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** WYRWA, Ralf [DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (DE). NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse 9, 13467 Berlin (DE). GANZER, Ursula [DE/DE]; Spechtstrasse 26, 13505 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
 - con reivindicaciones modificadas y declaración
-

21

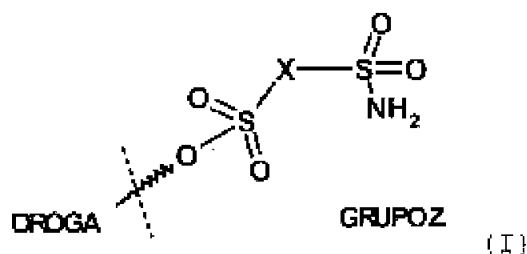
(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional: 12 de julio de 2007

Fecha de publicación de las reivindicaciones modificadas y la declaración
27 de septiembre de 2007

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Prodrogas de Sulfonato de Sulfamoilo

(57) Resumen



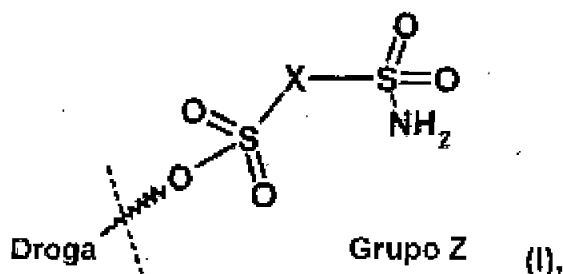
Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de fórmula general I, con un proceso para su producción, con composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, y con su uso para la producción de agentes farmacéuticos disponibles por vía oral. Los compuestos de acuerdo a la invención se unen a anhidrasas carbónicas e inhiben a estas enzimas.

3
62

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

5 recibido en la Oficina Internacional el día 13 de julio de 2007 (13.07.2007)

1. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de la fórmula general I



10

en donde

X es un grupo C₁-C₁₂-alcanodiilo opcionalmente sustituido, un grupo C_pF_{2p} donde p=1-5, un grupo C₃₋₈-cicloalcanodiilo mono o bicíclico, opcionalmente sustituido
 15 con halógeno, hidroxilo o nitrilo, un grupo C₆-C₁₅-arileno mono a tricíclico, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, nitrilo y alquilo, un grupo heteroalcanodiilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que en lugar del carbono contiene uno o más heteroátomos idénticos o diferentes,
 20 también un grupo C₁₋₄-alcanodiilarilo, C₁₋₄-alcanodiil-C₃₋₈-cicloalquilo o C₃₋₈-cicloalcanodiil-C₁₋₄-alquilo, y

Droga representa un compuesto farmacéutico activo que puede formar un grupo sulfonato a través de un grupo OH, tal como esteroides, agentes antimalaria, nucleósidos, isoflavonoides, los cuales se pueden sustituir
5 opcionalmente.

2. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo con la reivindicación 1, donde

Droga representa esteroides tales como estrógenos, por ejemplo estradiol o estriol, o
10 andrógenos, por ejemplo testosterona, MENT (7 α -metil-19-nor-testosterona), eF-MENT (11-fluoro-7 α -metil-19-nortestosterona), nandrolona, DHT (dihidro-testosterona), o
gestágenos, por ejemplo noretisterona, dienogest o levonorgestrel, o
15 corticoides, por ejemplo cortisol, o
agentes antimalaria, por ejemplo quinina, cinchonidina, hidroxicloroquina, primaquina, mefloquina, o
nucleósidos que consisten en un azúcar tal como ribosa o desoxiribosa y en una base tal como la adenina,
20 guanina, citosina, timina o uracilo, además
zidovudina, brivudina, indinavir, nelfinavir o isoflavonoides, por ejemplo genisteína.

3. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es un grupo arileno.

64

4. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo con la reivindicación 3, donde X es un radical fenileno, piridileno o tiofenileno no sustituido o sustituido con cloro.

5. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, a saber:

- 1) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 2) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-acetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 3) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-tertibutildimetilsililoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 4) 4'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 5) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 2-metoxi-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 6) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 7) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3,17 β -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-16 α -ilo,
- 8) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-benzoiloxiestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 9) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de quinina,
- 10) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de cinchonidina,
- 11) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de zidovudina,

12) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,

13) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoandrost-17 β -ilo,

5 14) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxo-7 α -metilandrost-4-en-17 β -ilo,

15) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de 3-oxoestr-4-en-17 β -ilo,

16) 3'-sulfamoilfenilsulfonato de brivudina.

10 6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, donde el compuesto activo es un agente antimalaria tal como arteéter, arteméter, artesunato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina, mefloquina, proguanil, cinchonidina, cinchonina, hidroxichloroquina,
15 pamaquina, primaquina, pirimetamina, quinina o un derivado de quinina, tales como bisulfato de quinina, carbonato de quinina, dibromhidrato de quinina, diclorhidrato de quinina, etilcarbonato de quinina, formato de quinina, gluconato de quinina, yodhidrato de quinina, clorhidrato de quinina,
20 salicilato de quinina, o sulfato de quinina.

7. El uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 6 para la prevención de un ataque de parásitos en los eritrocitos.

8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-7, donde la acción terapéutica deseada

tiene lugar mediante la liberación, en particular clivaje hidrolítico, del compuesto activo contenido en la prodroga o sus metabolitos.

9. Composición farmacéutica que comprende al menos un
5 compuesto de la fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente al menos otro compuesto activo más junto con excipientes y/o vehículos tolerables para uso farmacéutico.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 9, donde el componente activo adicional es un compuesto esteroidal.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 10, donde el compuesto esteroidal adicional es un gestágeno, anti-gestágeno o un modulador del receptor
15 de progesterona.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la
reivindicación 11, donde los gestágenos contenidos son noretisterona, dienogest, drospirenona, levo-norgestrel, los anti-gestágenos mifepristona, onapristona y moduladores del
20 receptor de progesterona, por ejemplo mesoprogestinas tales como as asoprisnil.

13. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para la terapia de reemplazo hormonal.

15. El uso de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 para el control de la fertilidad femenina.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades hormonales en hombres y mujeres.

10 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para la terapia y profilaxis de endometriosis, carcinomas mamarios, carcinomas de la próstata o hipogonadismo.

15 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades que pueden ser influidas positivamente por la inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica.

19. El uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis
20 de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

20. Un proceso para la preparación de las prodrogas de sulfonato de sulfamilo de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 mediante la reacción de una **Droga** apropiada de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2
25 con un cloruro de disulfonilo $\text{ClSO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ en presencia de

una base y tratamiento subsiguiente con amoníaco o mediante la reacción de una **Droga** apropiada de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 con un halogenuro de sulfamoilsulfonilo $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ en presencia de una base.

- 5 21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 20, donde la base es piridina.

WO 2007/062874

PCT/EP2006/011726

Declaración según Art. 19(1) PCT

La solicitante presenta el juego de reivindicaciones modificado que se adjunta para fundamentar el trámite internacional y presentar este luego ante las autoridades seleccionadas o destinatarias.

Para despejar la objeción de falta de claridad de las reivindicaciones de acuerdo con lo dispuesto por el Art. 6 PCT se presenta un nuevo juego de reivindicaciones 1 a 21 modificadas.

Las nuevas reivindicaciones 1 a 21 se apoyan en lo siguiente:

Reivindicación 1: Reivindicación 1 original y páginas 2 y 3 de la memoria, tal como se menciona en el dictamen escrito de la autoridad internacional de búsquedas del 21 de mayo de 2007.

Reivindicación 20: Se corrigió la fórmula general del cloruro del ácido disulfónico. En este caso se trata de un error evidente para el técnico.

Las reivindicaciones 2 a 19 y 21 no sufren cambios.

La reivindicación 1 se modificó incluyendo las definiciones de C₁-C₂-alcandiil-, C₃-C₈-cicloalcandiil-arileno, así como el grupo heteroalcandiilo, se elimina la contradicción entre la reivindicación 1 y las respectivas páginas 2 y 3 de la memoria, con lo cual la reivindicación adquirió la claridad dispuesta por el Art. 6 PCT.

2

En la reivindicación 20 se corrigió la fórmula evidentemente errónea del cloruro del ácido disulfónico. Tal como se indica en los ejemplos de las páginas 12 a 14, se usa cloruro disulfonilbencénico para obtener sulfonatos de sulfamoilo. Dado que este cloruro disulfonilbencénico solamente se puede obtener en forma de dicloruro (véase también <http://www.chemexper.com>), para el técnico que trabaja en el campo de la síntesis orgánica resulta evidente que aquí sólo se puede tratar de un cloruro del ácido disulfónico de la fórmula general $\text{Cl-SO}_2\text{-X-SO}_2\text{-Cl}$. De allí que la solicitante ruega que se corrija ese error como se ha indicado y presenta una página 11 corregida de la memoria. En la página 3 de la memoria se eliminó la definición de heteroarilos por no ser relevante para la presente solicitud. En la presente solicitud no se menciona ningún sustituyente que sea heteroarilo. Por lo tanto, la solicitante presenta igualmente una página 3 corregida de la memoria.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juni 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/062874 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011726

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 057 408.4
30. November 2005 (30.11.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-
SELLSCHAFT (DE/DE); Müllerstrasse 178, 13342
Berlin (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WYRWA, Ralf
[DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (DE);
NUBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse
9, 13467 Berlin (DE); GANZER, Ursula [DE/DE];
Speicherstrasse 26, 13505 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AT, AC, AI, ..

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen und Erklärung

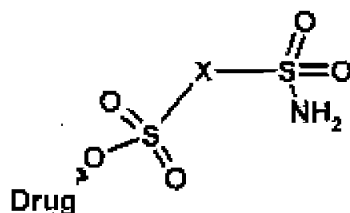
(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 12. Juli 2007

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche und
Erklärung: 27. September 2007

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

(54) Titel: SULFAMOYL SULFONATE PRODRUGS

(54) Bezeichnung: SULFAMOYLSULFONAT-PRODRUGS



(57) Abstract: The invention relates to the sulfamoyl sulfonate prodrugs of
general formula (I), to a method for producing them, to pharmaceutical com-
positions containing the same and to their use for producing orally available
drugs. The compounds according to the invention bind to carboanhydrases
and inhibit these enzymes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfamoylsulfonat-Pro-
drugs der allgemeinen Formel I, (I), ein Verfahren zu deren Herstellung,
diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
und deren Verwendung zur Herstellung oral verfügbarer Arzneimittel. Die
erfindungsgemäßen Verbindungen binden an Carboanhydrasen und hemmen
diese Enzyme.

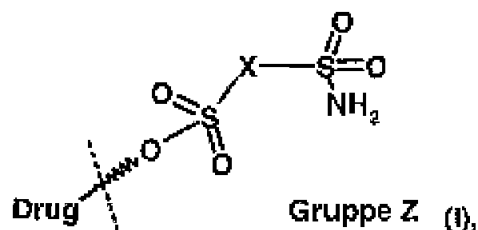
WO 2007/062874 A3

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

beim Internationalen Büro eingegangen am 13. Juli 2007 (13.07.2007)

1. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel I

5



10

worin

X eine gegebenenfalls substituierte C_{1-12} -Alkandiy-, eine C_6F_{2p} -Gruppe mit $p=1-5$, eine mono- oder bicyclische, gegebenenfalls mit Halogenatomen, Hydroxygruppen oder Nitrilgruppen substituierte C_{3-6} -Cycloalkandiy-, eine mono- bis tricyclische, gegebenenfalls mit Halogenatomen, Hydroxygruppen, Nitrilgruppen und Alkylgruppen substituierte C_6-C_{15} -Arylen-, eine Heteroalkandiygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, weiterhin eine C_{1-4} -Alkandiyaryl-, eine C_{1-4} -Alkandiy- C_{3-6} -Cycloalkyl- oder C_{3-6} -Cycloalkandiy- C_{1-4} -Alkylgruppe sind, und

20

Drug ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe ein Sulfonat bilden kann, wie Steroide, Antimalariamittel, Nucleoside, Isoflavonoide, welche gegebenenfalls substituiert sein können.

25

2. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei

Drug Steroide wie Estrogene, beispielsweise Estradiol oder Estrinol oder Androgene, beispielsweise Testosteron, MENT (7 α -Methyl-19-Nortestosteron), eF-MENT (11-Fluor-7 α -Methyl-19-Nortestosteron), Nandrolon, DHT (Dihydrotestosteron) oder Gestagene, beispielsweise Norethisteron, Dienogest oder Levo norgestrel Kortikoide, beispielsweise Cortisol Antimalariamittel, beispielsweise Chinin, Chinchonidin, Hydroxychloroquin, Primaquin, Mefloquin oder

30

35

Nucleoside bestehend aus einem Zucker wie Ribose oder Desoxyribose und einer Base wie Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin oder Uracil, weiterhin Zidovudin, Brivudin, Indinavir, Nelfinavir Isoflavonoide beispielsweise Genistein

5

bedeuten.

3. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei X eine Arylengruppe ist.
- 10 4. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 3, wobei X ein unsubstituierter oder mit einem Chlor substituierter Phenyl-, Pyridyl- oder Thiophenylrest ist.
5. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 3 oder 4, nämlich
 - 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 15 2) 3-Acetoxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 3) 3-tert-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 4'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 5) 2-Methoxy-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 20 6) 3,16 α -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 7) 3,17 β -Dihydroxyestra-1,3,5(10)-trien-16 α -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 8) 3-Benzoyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 9) Chinin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 10) Cinchonidin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 25 11) Zidovudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 12) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 13) 3-Oxoandrost-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat,
 - 15) 3-Oxoestr-4-en-17 β -yl 3'-sulfamoylphenylsulfonat
 - 30 16) Brivudin-3'-sulfamoylphenylsulfonat.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, wobei der Wirkstoff ein Antimalariamittel 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-
- 35

dihydrochlorid, Chinin-ethylcarbonat, Chinin-format, Chinin-gluconat, Chinin-hydroiodid, Chinin-hydrochlorid, Chininsalicylat oder Chinin-sulfat, ist.

- 5 7. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 6 zur Prävention eines Parasiten-
befalls von Erythrozyten.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-7, wobei die therapeutisch erwünschte
Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung des im Prodrug
enthaltenen Wirkstoffes oder seiner Metaboliten erfolgt.
- 10 9. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der
allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und gegebenenfalls
mindestens einem weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen
Hilfs- und/ oder Trägerstoffen.
- 15 10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei der weitere
Wirkstoff eine steroidale Verbindung ist.
- 20 11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, wobei die weitere
steroidale Verbindung ein Gestagen, Antigestagen oder ein Progesteronrezeptor-
Modulatoren ist.
- 25 12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin die enthaltenen
Gestagene Norethisteron, Dianogest, Drospirenon, Levonorgestrel, Antigestagene
Mifepriston, Onapriston und Progesteronrezeptor-Modulatoren beispielsweise
Mesoprogestine wie Asoprisnil sind.
- 30 13. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung
eines Arzneimittels.
14. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels für die
Hormonersatztherapie.
- 35 15. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-8 für die weibliche
Fertilitätskontrolle.

16. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von hormonell bedingten Erkrankungen bei Mann und Frau.
- 5 17. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und Prophylaxe von Endometrose, Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Hypogonadismus.
- 10 18. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.
19. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von inflammatorischen und/ oder allergischen Erkrankungen
- 15 20. Verfahren zur Herstellung der Sulfamoylsulfonat-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 durch Umsetzung eines entsprechenden Wirkstoffes „Drug“ gemäß Anspruch 1 und 2 mit einem Disulfonsäurechlorid $\text{ClSO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ in Gegenwart einer Base und anschließende Behandlung mit Ammoniak oder durch Umsetzung des entsprechenden Wirkstoffes „Drug“ gemäß Anspruch 1 und 2
20 mit einem Sulfamoylsulfonsäurehalogenid $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-SO}_2\text{Cl}$ in Gegenwart einer Base.
21. Verfahren gemäß Anspruch 20, wobei die Base Pyridin ist.



Erklärung nach Artikel 19(1) PCT

Hiermit beantragt die Anmelderin, den beigefügten geänderten Anspruchssatz für das weitere Internationale Verfahren zu Grunde zu legen und diesen im weiteren Verlauf den ausgewählten bzw. Bestimmungsämtern zu übermitteln.

Um den Einwand der mangelnden Klarheit der Ansprüche gemäß Art. 6 PCT auszuräumen, wird ein geänderter Anspruchssatz 1 bis 21 eingereicht.

Die neuen Ansprüche 1 bis 21 finden ihre Stütze an den folgenden Stellen

Anspruch 1: ursprünglicher Anspruch 1 sowie Beschreibung S. 2 und 3 wie im Schriftlichen Bescheid der Internationalen Recherchebehörde vom 21. Mai 2007 erwähnt.

Anspruch 20: die allgemeine Formel für das Disulfonsäurechlorid wurde korrigiert. Hierbei handelt es sich um einen für den Fachmann offensichtlichen Fehler.

Ansprüche 2 bis 19 sowie 21 bleiben unverändert.

Seite 2 von 2

Anspruch 1 wurde dahingehend geändert, dass durch Aufnahme der Merkmalsdefinitionen für die C₁-C₁₂-Alkandyl-, C₃-C₈-Cycloalkandyl-, Arylen- als auch die Heteroalkandylgruppe der Widerspruch zwischen Anspruch 1 und den entsprechenden Seiten 2 und 3 der Beschreibung beseitigt und damit Klarheit des Anspruch im Sinne von Art. 6 PCT hergestellt wurde.

Im Anspruch 20 wurde die offensichtlich fehlerhafte Formel des Disulfonsäurechlorid korrigiert. Wie in den Beispielen auf Seite 12 bis 14 angegeben, wird Benzendisulfonylchlorid zur Herstellung von Sulfamoylsulfonaten verwendet. Da dieses Benzendisulfonylchlorid nur als Dichlorid erhältlich ist (s. auch <http://www.chemexper.com>), ist es für den auf dem Gebiet der organischen Synthese tätigen Fachmann offensichtlich, dass hier nur ein Disulfonsäuredichlorid der allgemeinen Formel Cl-SO₂-X-SO₂-Cl gemeint sein kann. Die Anmelderin bittet daher um Berichtigung dieses Fehlers wie angegeben und reicht eine korrigierte Seite 11 der Beschreibung ein.

Auf Seite 3 der Beschreibung wurde die für die vorliegende Anmeldung nicht-relevante Definition für Heteroaryle gestrichen. Die Bedeutung Heteroaryl ist in der vorliegenden Anmeldung für keinen Substituenten angegeben worden. Die Anmelderin reicht daher ebenfalls eine korrigierte Seite 3 der Beschreibung ein.



Fax

Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma

29 de abril de 2008

Solicitudes de Patente Internacional N°: PCT/EP 2006/011726
PCT/EP 2006/011727
PCT/EP 2006/011728
PCT/EP 2006/011729

Nuestras Referencias: 53337AWO, 53386AWO, 53162AWO, 53181AWO,

Mediante la presente el solicitante requiere el registro de un cambio acorde con la regla PCT 92bis.1 con respecto al dato del domicilio del solicitante en los casos mencionados precedentemente.

En lugar de Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Alemania

la dirección correcta es Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Alemania

Por ello se ruega a la Oficina Internacional cambiar correspondientemente el registro del solicitante.

Saludos de rigor

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing

(firmado)

pp. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

(firmado)

p.a. Thomas Iversen

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Handwritten signature

To The International Bureau of WIPO

Fax +41-22 733 54 28 Pages 1

From Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

Fax +49 30 468-12058 Tel. +49 30 468-18718

E-Mail ina.scherlitz-hofmann@bayerhealthcare.com

URGENT!

International Patent Applications No. PCT/EP2006/011726
PCT/EP2006/011727
PCT/EP2006/011728
PCT/EP2006/011729

Our Ref's: 53337AWO, 53386AWO, 53162AWO, 53181AWO

The applicant hereby kindly requests the recording of a change according to PCT Rule 92bis.1 regarding the applicant's address data in the above-mentioned cases.

Instead of Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
Germany

the correct address is: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany.

The International Bureau is therefore kindly asked to change the applicant's record accordingly.

Kind regards

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing

Handwritten signature of Ina Scherlitz-Hofmann
i. V. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

Handwritten signature of Thomas Iversen
i. A. Thomas Iversen

Fax

April 29, 2008

Bayer Schering
Pharma AG

Patents & Licensing
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Germany
www.bayerscheringpharma.de

Board of Management:
Arthur J. Higgins,
Chairman of the Board
Werner Baumann
Andreas Busch
Ulrich Köstlin
Kemal Malik
Gunnar Riemann

Chairman of the
Supervisory Board:
Werner Wenning

Registered Office:
Berlin
Local Court
Charlottenburg
93 HRB 283

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de una modificación

(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Müllerstraße 178
13342 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 14 de agosto de 2007 (14.08.2007)	
Referencia del solicitante o del agente: 53337AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2006/011726	Fecha de presentación (día/mes/año): 27 de noviembre de 2006 (27.11.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a: ☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstraße 178 13342 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°: 030-468.18718	
	Facsimil N°: 030-468.12058	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a: ☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin ALEMANIA	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°: 030-468.18718	
	Facsimil N°: 030-468.12058	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias: Rogamos tomar también nota del cambio del nombre en la dirección postal.		
4. Se envía una copia de esta notificación a ☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas designadas concernientes ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas concernientes ☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza Facsimil N°: +41 22 338 82 70	Funcionario autorizado: Cendana Aurora e-mail: pct05.pct@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 74 05
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/011728

81

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Corporate Patents
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 14 August 2007 (14.08.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 53337AWO	
International application No. PCT/EP2008/011728	
	International filing date (day/month/year) 27 November 2006 (27.11.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 030-468.18718	
	Facsimile No. 030-468.12058	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13342 Berlin Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 030-468.18718	
	Facsimile No. 030-468.12058	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: Please note change in the name of address for correspondence as well.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes CH-1211 Genève 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 73 Form PCT/EP2006 (October 2005)	Authorized officer Cendana Aurora e-mail p05.pcr@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
--	---

INDICATED

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011726

62

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07J41/00 A61K31/565 A61P5/26 A61P5/30

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional a IPC

B. AMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07J A61K A61P

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

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

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	WO 01/91797 A (JENAPHARM GMBH[DE]; ELGER WALTER [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE], HEDDE) 6 de diciembre de 2001 2001.12.06/ mencionado en la solicitud página 8, renglones 8-14 página 10, párrafo 2 página 11, renglones 22-35 página 1, párrafos 1, 2 página 3, párrafo 2	1-21

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C	☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando pueda ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	

Fecha de finalización de la búsqueda internacional 10 de mayo de 2007	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 21.05.2007
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2049; Tx: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3018	Funcionario Apoderado Watchorn, Peter

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011726

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	QUESNELLE CLAUDE A ET AL: "Sordericin antifungal agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 10 FEB 2003 vol. 13, n° 3, 10 de febrero de 2003 (2003.02.10), pp. 519-524 XP002432733 ISSN: 0960-894X página 523.; tabla 3; compuesto 56 página 522, columna 2, último párrafo	1-21
A	KRUSE C H ET AL: "Synthesis and evaluation of multisubstrate inhibitors of an oncogene-encoded tyrosine-specific protein kinase. 1." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, SEP 1988 vol. 31, N° 9, septiembre de 1988 (1988.09), pp. 1962-1767, XP002432734 ISSN: 0022-2623 página 1763, columna 2; tabla I; compuesto 3 página 1766, columna 1; tabla II; compuesto 3 página 1763, columna 1, párrafo 3	1-21
A	POULSEN SALLY-ANN ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of novel benzene sulfonamides with potent binding affinity for bovine carbonic anhydrase II." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS vol. 15, N° 24, 6 de octubre de 2005 (2005.10.06), pp. 5429-5433 XP005136456 ISSN: 0960-894X página 5429, columna 1, párrafo 1 página 5430, columna 1, párrafo 1 página 5431, columna 1, tabla 1	1-21
A	TAKUO AOYAMA ET AL: "Synthesis and structure-activity study of protease inhibitors" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP vol. 33, N° 4, 1985, pp. 1458-1471, XP002110067 ISSN: 0009-2363 página 1464; tabla IV; compuesto 80 página 1463, párrafo 3 página 1464, párrafo 2	1-21
P, A	WO 2005/113574 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; DROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE]) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) todo el documento	1-21
P, A	WO 2005/113575 A (SCHERING AG [DE]; DR WYRWA RALF [DE] DR DROESCHER PETER [DE]; DR RING) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) todo el documento	1-21
P, A	WO 2005/113576 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; DROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE]) 1 de diciembre de 2005 (2005.12.01) todo el documento	1-21

53

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011726

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran Investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

A pesar de que las reivindicaciones 7, 15 están referidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acoranza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante
- ☐ Las tasas adicionales no fueron acompañadas por ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011726

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 0191797 A	006 12.2001	AT 315407 T AU 6593301 A BG 107556 A BR 0111294 A CA 2410630 A1 CN 1441678 A CZ 20030621 A3 DE 10027887 A1 DK 1290402 T3 EP 1294402 A2 ES 2256256 T3 HR 20021038 A2 HU 0301949 A2 JP 2003534385 T MX PA02011844 A NO 20025739 A NZ 535201 A PL 361426 A1 PT 1294402 Y SK 2912003 A3 UA 76953 C2 US 2004014781 A1 YU 90102 A ZA 200209490 A	15.02.2006 11.12.2001 30.01.2004 10.06.2003 28.11.2002 10.09.2003 17.12.2003 13.12.2001 22.05.2006 26.03.2003 16.07.2006 31.10.2004 29.09.2003 18.11.2003 17.05.2004 29.11.2002 26.01.2007 04.10.2004 31.05.2006 11.09.2003 15.04.2003 22.01.2004 25.05.2006 10.03.2005
WO 2005113574 A	01.12.2005	AR 050335 A1 DE 102004025966 A1 EP 1747230 A1	18.10.2006 15.12.2005 31.01.2007
WO 2005113575 A	01.12.2005	AR 049547 A1 AU 2005245568 A1 CA 2564963 A1 DE 102004025986 A1 EP 1747229 A1	16.08.2006 01.12.2005 01.12.2005 15.12.2005 31.01.2007
WO 2005113576 A	01.12.2005	AR 049108 A1 DE 102004025985 A1 EP 1747231 A1	28.06.2006 15.12.2005 31.01.2007

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



Ab

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juni 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/062874 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 41/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01) A61P 5/30 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011726

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Erreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 057 408 4

30. November 2005 (30.11.2005) 103

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Mültenstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WYRWA, Ralf
[DE/DE]; Burgstrasse 47, 07741 Rothenstein (DE).
NUBEMMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse
9, 13467 Berlin (DE) GANZER, Ursula [DE/DE];
Speichstrasse 26, 13505 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KR, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GI, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), europäisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

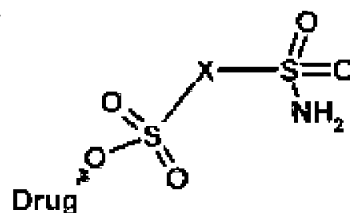
Recherchenberichts:

12. Juli 2007

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

(54) Titel: SULFAMOYL SULFONATE PRODRUGS

(54) Bezeichnung: SULFAMOYLSULFONAT-PRODRUGS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the sulfamoyl sulfonate prodrugs of
general formula (I), to a method for producing them, to pharmaceutical com-
positions containing the same and to their use for producing orally available
drugs. The compounds according to the invention bind to carboanhydrases
and inhibit these enzymes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfamoylsulfonat-Pro-
drugs der allgemeinen Formel (I), ein Verfahren zu deren Herstellung,
diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen
und deren Verwendung zur Herstellung oral verfügbarer Arzneimittel. Die
erfindungsgemäßen Verbindungen binden an Carboanhydrasen und hemmen
diese Enzyme

WO 2007/062874 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/011726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J41/00 A61K31/565 A61P5/26 A61P5/30

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/91797 A (JENAPHARM GMBH [DE]; ELGER WALTER [DE]; HILLISCH ALEXANDER [DE]; HEDDE) 6 December 2001 (2001-12-06) cited in the application page 8, lines 8-14 page 10, paragraph 2 page 11, lines 22-35 page 1, paragraphs 1,2 page 3, paragraph 2 -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family group.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the International search

10 May 2007

Date of making of the International search report

21/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 1, Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2018

Authorized officer

Watchorn, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/011726

56

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	QUESNELLE CLAUDE A ET AL: "Sordaricin antifungal agents." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 10 FEB 2003, vol. 13, no. 3, 10 February 2003 (2003-02-10), pages 519-524, XP002432733 ISSN: 0960-894X page 523; table 3; compound 56 page 522, column 2, last paragraph	1-21
A	KRUSE C H ET AL: "Synthesis and evaluation of multisubstrate inhibitors of an oncogene-encoded tyrosine-specific protein kinase. 1." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY SEP 1988, vol. 31, no. 9, September 1988 (1988-09), pages 1762-1767, XP002432734 ISSN: 0022-2623 page 1763, column 2; table I; compound 3 page 1766, column 1; table II; compound 3 page 1763, column 1, paragraph 3	1-21
A	POULSEN SALLY-ANN ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of novel benzene sulfonamides with potent binding affinity for bovine carbonic anhydrase II." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, no. 24, 6 October 2005 (2005-10-06), pages 5429-5433, XP005136456 ISSN: 0960-894X page 5429, column 1, paragraph 1 page 5430, column 1, paragraph 1 page 5431, column 1; table 1	1-21
A	TAKUO AOYAMA ET AL: "Synthesis and structure-Activity study of protease inhibitors" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 33, no. 4, 1985, pages 1458-1471, XP002110067 ISSN: 0009-2363 page 1464; table IV; compound 80 page 1463, paragraph 3 page 1464, paragraph 2	1-21
P, A	WO 2005/113574 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; OROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE]) 1 December 2005 (2005-12-01) the whole document	1-21

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/011726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2005/113575 A (SCHERING AG [DE]; DR WYRWA RALF [DE]; DR DROESCHER PETER [DE]; DR RING) 1 December 2005 (2005-12-01) the whole document	1-21
P, A	WO 2005/113576 A (SCHERING AG [DE]; WYRWA RALF [DE]; DROESCHER PETER [DE]; RING SVEN [DE]) 1 December 2005 (2005-12-01) the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/011726

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 7 and 15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/011726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0191797 A	06-12-2001	AT 315407 T AU 6593301 A BG 107556 A BR 0111294 A CA 2410630 A1 CN 1441678 A CZ 20030621 A3 DE 10027887 A1 DK 1294402 T3 EP 1294402 A2 ES 2256256 T3 HR 20021038 A2 HU 0301949 A2 JP 2003534386 T MX PA02011844 A NO 20025739 A NZ 535201 A PL 361426 A1 PT 1294402 T SK 2912003 A3 UA 76953 C2 US 2004014781 A1 YU 90102 A ZA 200209490 A	15-02-2006 11-12-2001 30-01-2004 10-06-2003 28-11-2002 10-09-2003 17-12-2003 13-12-2001 22-05-2006 26-03-2003 16-07-2006 31-10-2004 29-09-2003 18-11-2003 17-05-2004 29-11-2002 26-01-2007 04-10-2004 31-05-2006 11-09-2003 15-04-2003 22-01-2004 25-05-2006 10-03-2005
WO 2005113574 A	01-12-2005	AR 050335 A1 DE 102004025966 A1 EP 1747230 A1	18-10-2006 15-12-2005 31-01-2007
WO 2005113575 A	01-12-2005	AR 049547 A1 AU 2005245568 A1 CA 2564963 A1 DE 102004025986 A1 EP 1747229 A1	16-08-2006 01-12-2005 01-12-2005 15-12-2005 31-01-2007
WO 2005113576 A	01-12-2005	AR 049108 A1 DE 102004025985 A1 EP 1747231 A1	28-06-2006 15-12-2005 31-01-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054911-00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:43:12 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 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 se 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 trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

☐

☐

☐

☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Car. Navarro

Firma Responsable

Fecha 29-05-08

Carrera 13, No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Corredor: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: Info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

93

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2008

Aceptor(a)
AISBECK J. IAN
Moderado(a) y/o Representante de
AYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

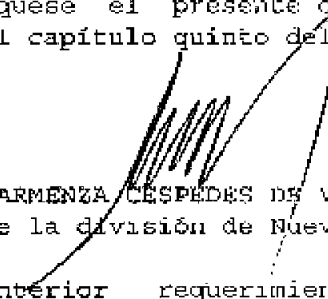
REFERENCIA	Radicación No	8 54911
	Solicitud Internacional	PCT/EP2006/011726
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	Nº 9 159

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

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

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

3. Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal b), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


LIX CARMENZA CEPEDÉZ DE VERGEL,
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
dpall. 11 JUL. 2008

94
K

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054911- -00002-0000

Fecha: 2008-09-05 11:43:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTA RIQUE Folia 13

Ref.: Expediente No. 08-054.911

Solicitud de Patente de Invención titulada: "PRODROGAS DE SULFONATO DE SULFAMOILO".

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2008/000113

RESPUESTA AL OFICIO No. 9159 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 225 DE FECHA 11 DE JULIO DE 2008.
(EXAMEN DE FORMA)

J. JAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término de legal:

1. En respuesta a la única observación del Examinador, me permito adjuntar a la solicitud el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

Atentamente,

J. JAN RAISBECK
C. C. N° 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799 CSJ

Anexo: Documento de cesión

08/113


Protocolo No. 412 / 2008

Estado libre de Turingia

SS

Ciudad J e n a

El 9 de Junio de 2008, se presento ante mí

El señor Dr. Ralf W Y R W A

Nacido el 20 de abril de 1965

Con domicilio en: Burgstrasse 47, 07751 Rohtenstein / Thürigen

Como notario publico confirmo, que la persona antes mencionada presento su firma como asignatario. La persona se identificó por medio de presentación de documentos de identidad.

Para su confirmación he firmado este documento y colocado mi timbre publico en fecha del;

J e n a, 9 de junio de 2008

Firma

Rüdiger W. T R O T T



Adolf Wetzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

96
/

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por el señor Rüdiger Trott

3. en su calidad de Notario

4. el documento está proveído con el sello del Notario Rüdiger Trott

confirmado

5. en Gera

6. el 23.06.2007

7. por el presidente de la audiencia provincial

8. bajo el no. 910 E 1 – 192//2008

9. Sello

10. Firma

Firma ilegible

Peter Granderaß

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 AGO 28 A 11:37
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

921840
Adolf Watzke
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

CESION

ASSIGNMENT

97
OK

Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

1) WYRWA, Ralf
2) NUBBEMEYER, Reinhard
3) GANZER, Ursula

domiciliado(s) en

of

1) Burgstrasse 47,
07751 Rothenstein, DE
2) Wilhelmstrasse 9,
13467 Berlin, DE
3) Spechtstrasse 26,
13505 Berlin, DE

declaro(amos) bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

SULFAMOYL SULFONATE PRODRUGS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos)
y transfiero(erimos), sin limitación,
a favor de la sociedad

state as well, that assign, without
reservations or limitations in
favour of

Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft

constituída y existente de conformidad
con las leyes de

a corporation constituted and existing
in conformity with the laws of

DE

domiciliada en

domiciled in

Müllerstr. 178,
13353 Berlin, DE

todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República de
Colombia

all rights inherent to said invention
and that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent
in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy / Given and signed this
en/in

09th day of June, 2008

JENA / GERMANY

1) Ralf Wyrwa

2) _____

3) _____

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this day of

before me, Notary Public of

personally appeared

to me known, an known to me to be the
person(s) who executed that foregoing
document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this day of

20

before me, a Notary Public of

personally appeared

to me known, an known to me to be the
person(s) who executed that foregoing
document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

98
45

(Handwritten mark)

UR-Nr. 412 / 2008

State of Thüringen)
 S S
 City of J e n a)

Freistaat Thüringen)
 S S
 Stadt J e n a)

On the 09th day of J u n e , 2008 personally
 appeared before me

Am 09. J u n i 2008 erschien vor mir

Herr **Dr. Ralf WYRWA** ,
 geb. am : 20. April 1965 ,
 residing at / wohnhaft : Burgstr. 47 , 07751 Rothenstein / Thüringen ,

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

Als öffentlicher Notar bestätige ich , daß die vor-
 stehend erwähnte Person seine Unterschrift als
Assignor leistete . Die Person wies sich aus
 durch Vorlage seines Personalausweises .

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

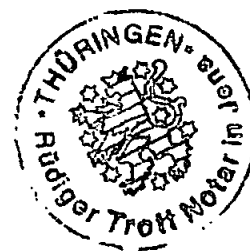
Zum Zeichen dafür habe ich dies Dokument
 unterschrieben und mit meinem Amtssiegel
 versehen am vorbezeichneten Datum.

J e n a , J u n e 09th , 2008

J e n a , den 09. J u n i , 2008

(Handwritten signature: Rüdiger W. Trott)

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



100
X

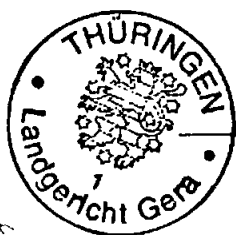
Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Bestätigt

5. in Gera
6. am 23.06.2008
7. durch den Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 910 E 1 - 192/2008
9. Siegel:
10. Unterschrift:



Peter Granderath

Protocolo No. R 315/2008

101
d

He explicado la prohibición de intervención según § 3 párrafo 1 No. 7 Ley de Documentación. A mi pregunta, si existe alguna versión previa en sentido de la norma, se contesto de forma negativa.

Yo certifico las firmas rendidas ante mi persona:

De la señora Dr. Ursula **G a n z e r**, nacida Müller

Nacida el 7 de agosto de 1961

- identificada con presentación de su documento de identificación no. 252913245

Del señor Reinhard **N u b b e m y e r**,

Nacido el 15 de mayo de 1963

- conocido en persona -

ambos con domicilio de negocios en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.

Berlín, 10 de junio de 2008

Firma Notario

Calculo de gastos según §§ 141, 154 reglamento de costos

Valor comercial: 12.000,00 Euros

Tarifa de legalización §§ 32,45 I	15,00 Euro
Tarifa de gestión § 58	15,00 Euro
Gastos papelería §§ 136, 152	2,00 Euro
Gastos correo §§ 137, 152	<u>1,45 Euro</u>
	33,45 Euro
19 % IVA	<u>6,36 Euro</u>
	39,81 Euro

Berlín, 10 de junio de 2008

Firma Notario


Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

102
GK

APOSTILLA
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por Dimitri R e m p e n

3. en su calidad de Notario en Berlín

4. el documento está proveído con el sello del Notario

confirmado

5. en Berlín

6. el 16 de junio de 2008

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

8. bajo el no. 9101 a E-F – 3918/08

9. Sello:

10. Firma

Por orden

Firma ilegible

Körner

Juez presidente de la audiencia



Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

CESION

ASSIGNMENT

103



Yo, (Nosotros), abajo firmado(s)

I (We), the undersigned,

- 1) WYRWA, Ralf
- 2) NUBBEMEYER, Reinhard
- 3) GANZER, Ursula

domiciliado(s) en

of

- 1) Burgstrasse 47,
07751 Rothenstein, DE
- 2) Wilhelmstrasse 9,
13467 Berlin, DE
- 3) Spechtstrasse 26,
13505 Berlin, DE

declaro(amos) bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

state(s) under oath to be sole and
true inventor(s) of the invention

SULFAMOYL SULFONATE PRODRUGS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos)
y transfiero(erimos), sin limitación,
a favor de la sociedad

state as well, that assign, without
reservations or limitations in
favour of

**Bayer Schering Pharma
Aktiengesellschaft**

constituída y existente de conformidad
con las leyes de

a corporation constituted and existing
in conformity with the laws of

DE

domiciliada en

domiciled in

Müllerstr. 178,
13353 Berlin, DE

todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para
solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República de
Colombia

all rights inherent to said invention
and that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent
in the Republic of Colombia.

Dado y firmado hoy / Given and signed this
en/in

1) _____

2) R. Nubbemeyer

3) Warta Janus

105

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

Die vor mir geleisteten Unterschriften

der Frau Dr. Ursula **G a n z e r** geb. Müller,
geboren am 7. August 1961,
- ausgewiesen durch Vorlage ihres gültigen Personalausweises Nr. 252913245 -

des Herrn Reinhard **N u b b e m e y e r**,
geboren am 15. Juni 1963,
- von Person bekannt -

beide geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Berlin, 10. Juni 2008

Notar



Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I

Wegegebühr gem. § 58

Schreibauslagen §§ 136, 152

Postauslagen §§ 137, 152

19 % Mehrwertsteuer

15,00 €

15,00 €

2,00 €

1,45 €

33,45 €

6,36 €

39,81 €

Berlin, 10. Juni 2008

Notar

27/

Apostille
(Convention de La'Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

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

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 16. Juni 2008

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 3918/08

9. Siegel

10. Unterschrift

Im Auftrage

K ö r n e r

(Vorsitzender Richter am Landgericht)

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 107

020
Bogotá D.C.,

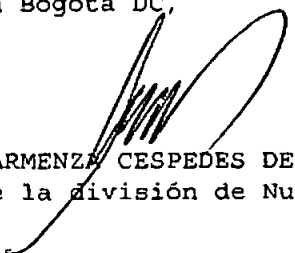
Doctor(a)
AISBECK J. IAN
poderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	8 54911
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/011726
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8380
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

25 JUN. 2009


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

adpall

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-054911

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 607 DE

FECHA 31 DE AGOSTO DE 2009 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 26 DE NOVIEMBRE DEL 2009

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☒ **X** ☐ ☐

NO ☐