

OL
RGF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

08-54915

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PRODROGAS DE SULFONAMIDA HETEROAROMATICA

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de Mayo de 2008

P2008/000109

611

SS

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054915- -00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:44:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

PETITORIO - FORMULARIO ÚI

PATENTE PCI

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000109

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. ☐ Otro ☐

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 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Ralf Wyrwa; 2) Reinhard Nubbemeyer

Dirección: 1) Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein, Alemania; 2)
Wilhelmstrasse 9, 13467 Berlín, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemanes

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/011727

Fecha Noviembre 27, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/062875

Fecha Junio 7, 2007

6

Título (54) PRODROGAS DE SULFONAMIDA HETEROAROMATICA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/565, A61K 31/5685, A61P 15/02, A61P
15/08, A61P 35/00, A61P 43/00

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>DE</u>	<u>Noviembre 30, 2005</u>	<u>10 2005 057 421.1</u>

9

Comprobante de pago No. 08-41,436

Fecha Mayo 23 de 2008

10

ANEXOS

x

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

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

x

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.

x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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.

x

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

x

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:



C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

Y

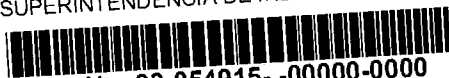
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,436
FECHA : MAYO 23 DE 2008

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054915- -00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:44:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISREX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	330805	22/05/2008	4,537,000.00

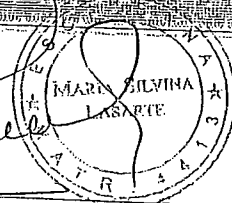
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE 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 co-
17 rriente 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 perti-
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, a
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-

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

070312117346



\$20.00

12/03/2007

13:51:46

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZACION

070312054713



\$39.00

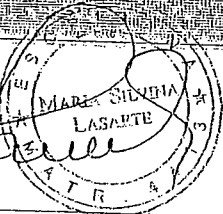
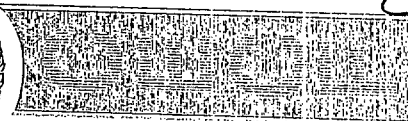
12/03/2007

13:51:54



N 007422051

damamente, 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

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 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, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcrita textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



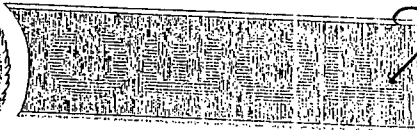
N 007422053

1 do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negati-
2 va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
3 de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
4 junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
5 cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
6 tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
7 Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
8 283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
9 lín, está inscrita con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
10 la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
11 están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
12 Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
13 de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
14 oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
15 LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
16 de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
17 su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
18 do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
19 lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
20 gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
21 Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
22 nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
23 al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
24 Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
25 RES 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 N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° 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 legalización 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 compareciente (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 prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA 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. Scardaccione – 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 sustituidas; 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

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

[Handwritten signature]



N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

10. Firma

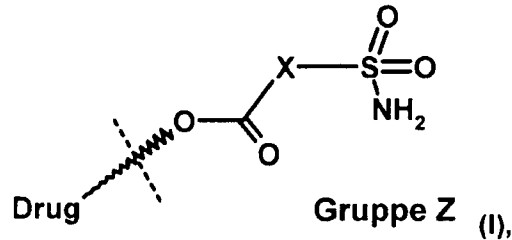
RA 403
CIUDAD DE
BUENOS AIRES



EDDA ENRIQUETA SINELLI
DELEGADA DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

Heteroaromatische Sulfonamid-Prodrugs

Die Erfindung betrifft Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I),



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

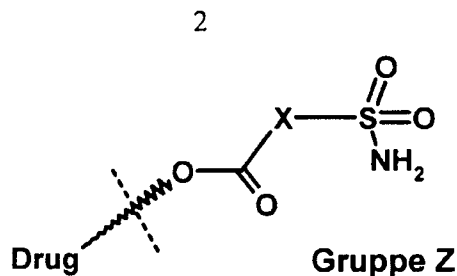
15 Aus der **WO 01/91797** sind steroidale Verbindungen bekannt, die über eine Gruppe – $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ an Erythrozyten gebunden werden und sich dort anreichern. Das Konzentrationsverhältnis der Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt 10-1000:1, bevorzugterweise 30-1000:1, 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 heterocyclische Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gelöst, in denen ein Sulfamoylrest über einen HeteroaromatSpacer X mittels einer Carbonsäureesterbindung an das freizusetzende Drug gebunden ist, worin

12



(I)

X ein unsubstituierter oder substituierter heteroaromatischer Rest oder ein Alkyl-Heteroaromat ist und

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

Die erfindungsgemäßen Sulfonamid-Prodrugs mit heteroaromatischen Linker X binden an Erythrozyten, sind gut wasserlöslich und werden hydrolytisch ohne Mitwirkung von Enzymen gespalten.

Im Sinne der Erfindung bedeutet ein heteroaromatischer Rest beispielsweise Thiophen, Pyridin, Pyrrol, Furan oder auch durch C₁₋₄-Alkyl oder Halogen substituiertes Thiophen, Pyridin, Pyrrol oder Furan. Für substituierte Heteroaromaten sind 2-Bromthiophen, 2-Ethylthiophen, N-Methylpyrrol und 2-Brompyridin zu nennen.

C₁₋₄-Alkyl bedeutet eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- oder Isopropylgruppe.

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

Der vorstehende Begriff "Alkylheteroaromat" bedeutet ein über einen C₁₋₃-Alkylrest an die Esterfunktion gebundenen Heteroaromaten. Heteroaromaten bedeuten die unter heteroaromatischer Rest benannten Gruppen.

C₁₋₃-Alkylrest bedeutet eine Methylen-, Ethylen- oder Propylenbrücke.

Bevorzugte Heteroaromaten sind Pyridin und Thiophen.

13

Bevorzugte Verbindungen sind nachfolgend aufgeführt:

- 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (1),
- 2) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (2),
- 3) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3),
- 5 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4),
- 5) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5),
- 6) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6),
- 7) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
- 8) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
- 10 9) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
- 10) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
- 11) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
- 12) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat,
- 13) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat,
- 15 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl -ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat
- 15) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat

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

20

In-Vitro-Versuche:

a) Carboanhydrase-Inhibierung

Testprinzip:

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

14

Tabelle 1: IC₅₀ Hemmwerte humaner Carboanhydrase I

Inhibitor	CA II IC ₅₀ (nM)	CA I IC ₅₀ (nM)
Estradiol-3-sulfamat	34	157 ±10.6
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 6'-sulfamoyl nicotinat (1)	31	2900
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 5'-sulfamoyl nicotinat (2)	160	2100
3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 5'-sulfamoylnicotinat (6)	250	2900
3-Oxoandrost-4-en-17β-yl 6'-sulfamoylnicotinat (5)	41	3200
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3)	42	3400
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4)	47	3300
Acetazolamid (bekannter CA-Hemmer)	61	1200 1900 ¹⁾

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

Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Sulfamoyl-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) die Carboanhydrase II überraschend gut hemmen. Daraus lässt sich eine Anreicherung der erfindungsgemäßen Prodrugs in den Erythrozyten ableiten.

b) Blut-Plasma-Konzentrationsverhältnis - Testprinzip und Versuchsbeschreibung:

Die SO₂-NH₂-Gruppe der erfindungsgemäßen Substanzen kann durch Bindung an Carboanhydrasen zu einer Anreicherung in Erythrozyten führen.

Testprinzip:

Frisch gewonnenes, heparinisiertes Blut einer Ratte wird mit einer definierten Menge an Wirkstoff versetzt. Die Wirkstoffkonzentration im daraus gewonnen Plasma wird gegen eine Kalibrationskurve aus gespiktem (mit bekannter Wirkstoffkonzentration) Plasma gemessen.

Das Blut-Plasma Ratio wird berechnet aus der gemessenen Konzentration und der theoretischen Konzentration.

Tabelle 2: Blut/ Plasma-Verhältnis ausgewählter Prodrugs

5

Prodrug	Blut/ Plasma-Verhältnis
Estradiol-3-sulfamat	ca. 50
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoyl nicotinat (2)	2
3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6)	5.7
3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5)	3.6
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3)	1.8
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4)	9.5

Im Gegensatz zu den in der WO 01/91797 publizierten Ergebnissen liegen die Konzentrationsverhältnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen zwischen Erythrozyten und Plasma nicht in einem Bereich von 10–1000:1, sondern im Bereich <10:1. Dies hat sich als entscheidender Nachteil für das Erreichen therapierelevanter Wirkstoffspiegel gezeigt.

- 10 Durch die Auswahl geeigneter Linker ist es möglich, für eine Prodrugverbindung das optimale Blut/ Plasma-Verhältnis einzustellen.

15

Diese Testergebnisse eröffnen den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Abhängigkeit von der Definition für „Drug“ vielfältige Möglichkeiten 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

20

yb

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.

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.

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.

- 5 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 Gelatine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, 10 Carboxymethylcellulose, 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 15 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.

- Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen 20 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.

- 25 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 30 synthetisieren, wobei diese der näheren Erläuterung dienen, ohne die Erfindung einzuschränken.

- Die entsprechenden Sulfamoylheteroarylcarbonsäuren sind kommerziell erhältlich oder mittels dem Fachmann bekannten Methoden aus Sulfonsäuren bzw. deren Derivaten 35 herstellbar. Kommerziell nicht erhältliche Linker können, wie nachfolgend beispielhaft beschrieben, synthetisiert werden.

6-Sulfamoylnicotinsäure

5 g 6-Thionicotinsäure werden in 41 ml konz. Salzsäure und 9 ml Wasser gelöst. Die Lösung
5 wird auf 0-5°C abgekühlt und über 4 h Chlor eingeleitet. Anschließend wird die
Reaktionslösung auf 100 g Eis gegeben, die ausgefallene Substanz abfiltriert und in 100 ml
kalte konz. NH₃-Lösung gegeben. Nach 1h wird auf 1/3 eingeeengt und mit HCl auf pH = 3
angesäuert. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
getrocknet. Anschließend erfolgt säulenchromatographische Reinigung. Man erhält 6-
10 Sulfamoylnicotinsäure.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.62 (s, 2 H, NH₂); 8.03 (m, 1 H, CH); 8.50 (m, 1 H, CH); 9.08
(m, 1 H, CH).

5-Sulfamoylnicotinsäure

15 1.) β-Picolin-5-sulfonsäure

200 ml Oleum (25%) werden vorgelegt. Unter Kühlung werden 97 ml β-Picolin zugetropft.
Bei 40°C werden 3.12 g HgSO₄ zugegeben und anschließend 16 h auf 225-235°C erhitzt.
Danach werden ca. 100 ml H₂SO₄ abdestilliert (160°C, 2 mbar). Danach wird auf 400 g Eis
gegeben und mit 2 l Wasser verdünnt. Anschließend wird mit CaCO₃ neutralisiert. Von
20 anorganischen Bestandteilen wird abfiltriert und der Rückstand mit 2 l kochendem Wasser
gewaschen. Die wässrige Lösung wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel
chromatographiert. Man erhält β-Picolin-5-sulfonsäure.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.31 (s, 3 H, CH₃); 7.75 (s, 1 H, CH); 8.36 (s, 1 H, CH); 8.57
(s, 1 H, CH).

25 2.) 5-Sulfamoyl-β-picolin

3.5 g β-Picolin-5-sulfonsäure werden unter Schutzgas mit 6.5 g PCl₅ und 2.5 ml POCl₃
zusammengegeben und 3 h auf 120°C erhitzt. Das POCl₃ wird im Vakuum abdestilliert und
unter Kühlung werden 3 ml Eiswasser zugegeben. Das Gemisch wird in 150 ml NH₃-Lsg.
eingerührt und die Lösung bis zur Trockene eingeeengt. Mit MeOH wird extrahiert und das
30 nach einengen erhaltene Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man
erhält 5-Sulfamoyl-β-picolin.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.39 (s, 3 H, CH₃); 7.56 (s, 2 H, NH₂); 8.00 (s, 1 H, CH); 8.62 (s, 1H,
CH); 8.77 (s, 1 H, CH).

35 3.) 5-Sulfamoylnicotinsäure

(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 2007/062875 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

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.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011727

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 057 421.1

30. November 2005 (30.11.2005) DE

(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, 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).

(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 Rothenstein (DE).
NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse 9,
13467 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

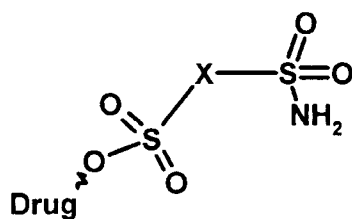
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

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: HETEROAROMATIC SULFONAMIDE PRODRUGS

(54) Bezeichnung: HETEROAROMATISCHE SULFONAMID-PRODRUGS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the sulfonamide prodrugs of formula (I), comprising a heteroaromatic linker, to a method for producing the same, to pharmaceutical compositions containing said compounds 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 Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I), mit heteroaromatischem Linker, 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 2007/062875 A1

9

8.0 g 5-Sulfamoyl- β -picolin werden in 250 ml Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 12.5 g KMnO_4 wird auf 70°C erwärmt. Nach Entfärbung werden erneut 12.5 g KMnO_4 zugegeben und 12 h auf 70°C erwärmt. Es wird heiß filtriert und auf ca. 20 ml eingeeengt. Mit 10%iger HCl wird angesäuert (pH ~ 2). Die in der Kälte kristallisierte Substanz wird abgesaugt, mit

Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 5-Sulfamoylnicotinsäure.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 7.76 (s, 2 H, NH_2); 8.62 (m, 1 H, CH); 9.15 (m, 1 H, CH); 9.23 (m, 1 H, CH).

Synthesebeispiele

Beispiel 1

3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat

0.5 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol und 0.5 g 6-Sulfamoylnicotinsäure werden unter Argon in 7 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 0.1 g p-Tos-OH und zuletzt bei 0°C 0.5 g DCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 40 ml Wasser zugegeben und mit 10%iger HCl auf pH~6 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.16 (s, 6 H, SiMe), 0.938 (s, 9 H, t.-Bu), 0.944 (s, 3 H, 18-Me), 4.90 (t, 1 H, 17-H), 6.50-7.15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.69 (s, 2H, NH_2), 8.06, 8.55, 9.16 (3 m, 3 H, CH_{Py}).

Beispiel 2

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (1)

300 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat werden in 20 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 250 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 20 ml Wasser eingerührt. Die Substanz wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.94 (s, 3 H, 18-Me), 4.90 (t, 1 H, 17-H), 6.40-7.15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.69 (s, 2 H, NH_2), 8.06, 8.55 (2 m, 2 H, CH_{Py}), 9.02 (s, 1H, 3-OH), 9.17 (1 s, 1 H, CH_{Py}).



Beispiel 3

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

0.55 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol und 0.55 g 5-Sulfamoylnicotinsäure werden unter Argon in 7 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 0.12 g p-Tos-OH und zuletzt bei 0°C 0.55 g DCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 40 ml Wasser zugegeben und mit 10%iger HCl auf pH~6 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.16 (s, 6 H, SiMe), 0.94 (s, 9 H, t.-Bu), 0.95 (s, 3 H, 18-Me), 4.92 (t, 1 H, 17-H), 6.5-7.2 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.79 (s, 2 H, NH₂), 8.6-9.3 (3 s, 3 H, CH_{Py}).

Beispiel 4

3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (2)

250 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat werden in 20 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 220 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 15 ml Wasser eingerührt. Die Substanz wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.94 (s, 3 H, 18-Me), 4.91 (t, 1 H, 17-H), 6.4-7.1 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.92 (s, 2 H, NH₂), 8.61 (s, 1 H, CH_{Py}), 9.00 (s, 1H, 3-OH), 9.17, 9.26 (2 s, 2 H, CH_{Py}).

Beispiel 5

3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat

0.75 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol und 0.8 g 5-(Aminosulfonyl)-2-ethyl-3-thiophencarbonsäure werden unter Argon in 10 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 0.2 g p-Tos-OH und zuletzt bei 0°C 0.75 g DCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 60 ml Wasser zugegeben und mit 10%iger HCl auf pH~6 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat.



¹H-NMR (CDCl₃): 0.19 (s, 6 H, SiMe), 0.92 (s, 3 H, 18-Me), 0.97 (s, 9 H, t.-Bu), 1.34 (t, 3 H, Et), 3.26 (q, 2 H, Et), 4.86 (t, 1 H, 17-H), 5.12 (s, 2 H, NH₂), 6.50-7.15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.92 (s, 1 H, CH_{Th}).

5

Beispiel 63-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3)

440 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat werden in 20 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 400 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 20 ml Wasser eingerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (s, 3 H, 18-Me), 1.27 (t, 3 H, Et), 3.20 (q, 2 H, Et), 4.79 (t, 1 H, 17-H), 6.35-7.05 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.72 (s, 1 H, CH_{Th}), 7.76 (s, 2 H, NH₂), 9.01 (s, 1H, 3-OH).

15

Beispiel 73-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat

20

0.75 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-ol und 0.8 g 5-(Aminosulfonyl)-2-brom-3-thiophencarbonsäure werden unter Argon in 10 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 0.2 g p-Tos-OH und zuletzt bei 0°C 0.75 g DCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 70 ml Wasser zugegeben und mit 10%iger HCl auf pH~6 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17β-yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat.

25

¹H-NMR (CDCl₃): 0.19 (s, 6 H, SiMe), 0.94 (s, 3 H, 18-Me), 0.97 (s, 9 H, t.-Bu), 4.88 (t, 1 H, 17-H), 5.22 (s, 2 H, NH₂), 6.50-7.10 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.85 (s, 1 H, CH_{Th}).

30

Beispiel 83-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4)

5 330 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat werden in 30 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 300 mg TBAF zugegeben. Nach 1 Stunde werden 30 ml Wasser eingerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-
10 17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4).
¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.96 (s, 3 H, 18-Me), 4.84 (t, 1 H, 17-H), 6.40-7.15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7.75 (s, 1 H, CH_{Th}), 8.05 (s, 2 H, NH₂), 9.01 (s, 1H, 3-OH).

Beispiel 93-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5)

15 0.4 g Testosteron wird in 2 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0.4 g 6-Sulfamoylnicotinsäure, 50 mg p-Toluolsulfonsäure und 0.4 g Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC) wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser zugegeben. Mit 10%iger HCl wird leicht angesäuert (pH = 5). Der Niederschlag wird
20 abfiltriert und 2x mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Wasser gewaschen. Der getrocknete Rückstand wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5).
¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.95 (s, 3 H, Me); 1.17 (s, 3 H, Me); 5.64 (s, 1 H, 4-H); 7.68 (s, 2 H, NH₂); 8.06, 8.53, 9.15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}).

Beispiel 103-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6)

30 0.4 g Testosteron wird in 2 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 0.4 g 5-Sulfamoylnicotinsäure, 50 mg p-Toluolsulfonsäure und 0.4 g Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC) wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser zugegeben. Mit 10%iger HCl wird leicht angesäuert (pH = 5). Der Niederschlag wird abfiltriert und 2x mit ges. NaHCO₃-Lsg. und Wasser gewaschen. Der getrocknete Rückstand
35 wird mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und

ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert, eingengt und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): 0.96 (s, 3 H, Me); 1.17 (s, 3 H, Me); 5.64 (s, 1 H, 4-H); 7.76 (s, 2 H, NH_2); 8.59, 9.17, 9.24 (3 s, 3 H, CH_{Ar}).

5

Beispiel 11

3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat

10 0.50 g 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol und 0.50 g N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carbonsäure werden unter Argon in 7 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden 0.12 g p-Tos-OH und zuletzt bei 0°C 0.5 g DCC zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung werden 40 ml Wasser zugegeben und mit 10%iger HCl auf pH~6 eingestellt. Die ausgefallene Substanz wird abfiltriert, mit Wasser
15 gewaschen und getrocknet. An Kieselgel wird chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.18 (s, 6 H, SiMe), 0.92 (s, 3 H, 18-Me), 0.97 (s, 9 H, t.-Bu), 3.95 (s, 3 H, NMe), 4.83 (t, 1 H, 17-H), 4.95 (s, 2 H, NH_2), 6.5-7.3 (5 m, 5 H, CH_{Ar}).

20

Beispiel 12

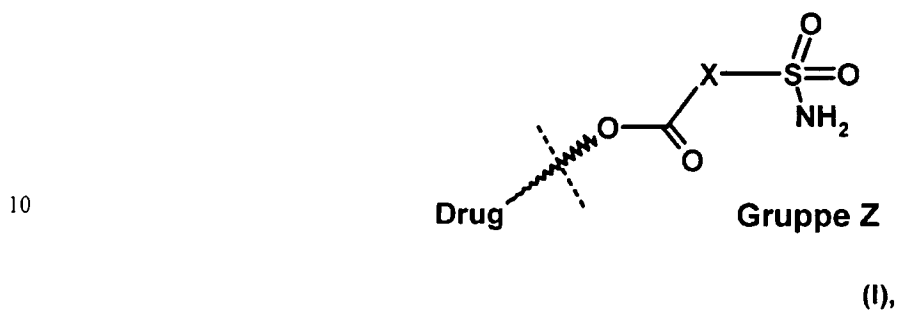
3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat

300 mg 3-tert.-Butyldimethylsilyloxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat werden in 20 ml THF gelöst. Unter Rühren werden bei RT 250 mg TBAF
25 zugegeben. Nach 1 Stunde werden 20 ml Wasser eingerührt. Die Reaktionsmischung wird eingengt und die ausgefallene Substanz abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat.

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 0.89 (s, 3 H, 18-Me), 3.88 (s, 3 H, NMe), 4.76 (t, 1 H, 17-H), 7.12 (s, 2 H, NH_2), 8.99 (s, 1 H, 3-OH).

Patentansprüche

- 5 1. Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel I



worin

- 15 **X** ein unsubstituierter oder substituierter heteroaromatischer Rest oder ein Alkyl-Heteroaromat ist und
- Drug** ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe einen Carbonsäureester bilden kann, wie Steroide, Antimalariamittel, Nucleoside, Isoflavonoide, welche gegebenenfalls substituiert sein können.
- 20 2. Sulfonamid-Prodrugs gemäß Anspruch 1, X ein Pyridin- oder ein Thiophenrest ist wobei
3. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei
- 25 **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
- 30 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
- 35 Isoflavonoide beispielsweise Genistein



bedeuten.

4. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1 und 2, nämlich
- 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (1),
 - 5 2) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (2),
 - 3) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3),
 - 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4),
 - 5) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5),
 - 6) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6),
 - 10 7) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 8) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 9) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat
 - 10) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 11) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 15 12) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat,
 - 13) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat,
 - 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl -ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat
 - 15) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat
- 20 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 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-dihydrochlorid,
- 25 Chinin-ethylcarbonat, Chinin-format, Chinin-gluconat, Chinin-hydroiodid, Chinin-hydrochlorid, Chininsalicylat oder Chinin-sulfat, ist.
6. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 5 zur Prävention eines Parasitenbefalls von Erythrozyten.
- 30 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, wobei die therapeutisch erwünschte Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffes oder seiner Metaboliten erfolgt.



8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls mindestens einem weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/ oder Trägerstoffen.
- 5
9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, wobei der weitere Wirkstoff eine steroidale Verbindung ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei die weitere steroidale Verbindung ein Gestagen, Antigestagen oder ein Progesteronrezeptor-Modulatoren ist.
- 10
11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die enthaltenen Gestagene Norethisteron, Dienogest, Drospirenon, Levonorgestrel, Antigestagene Mifepriston, Onapriston und Progesteronrezeptor-Modulatoren beispielsweise Mesoprogesterone wie Asoprisnil sind.
- 15
12. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 20
13. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Hormonersatztherapie.
14. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-7 für die weibliche Fertilitätskontrolle.
- 25
15. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von hormonell bedingten Erkrankungen bei Mann und Frau.
16. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und Prophylaxe von Endometriose, Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Hypogonadismus.
- 30
17. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/ oder Prophylaxe von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.
- 35



18. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von inflammatorischen und/ oder allergischen Erkrankungen
19. Verfahren zur Herstellung der Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gemäß
5 Anspruch 1 durch Umsetzung einer Carbonsäure $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-COOH}$ des entsprechenden heteroaromatischen Linkers in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid oder EDC (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid) gegebenenfalls mit einem Katalysator, mit dem entsprechenden Wirkstoff oder durch Kopplung eines Sulfamoylcarbonsäurechlorids des entsprechenden heteroaromatischen Linkers mit dem entsprechenden Wirkstoff in
10 Gegenwart einer Base, vorzugsweise Pyridin.
20. Verfahren gemäß Anspruch 19, wobei die Base Pyridin ist.
21. Verfahren gemäß Anspruch 20, wobei der Katalysator p-Toluensulfonsäure ist.

1
28

- (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 2007/062875 A1**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/011727**
(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 057 421.1 del 30 de noviembre de 2005**
(30.11.2005) DE
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [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).
(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
 - antes del vencimiento de la fecha límite para enmiendas de las reivindicaciones y será publicado nuevamente en caso de recibir enmiendas
-

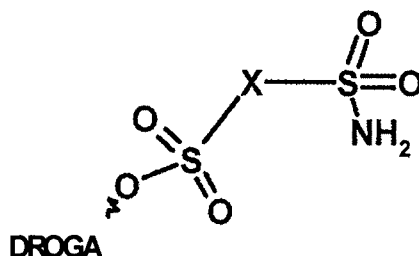
2
M

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

(54) **Título:** Prodrogas de sulfonamida heteroaromática

(57) **Resumen**

(I),

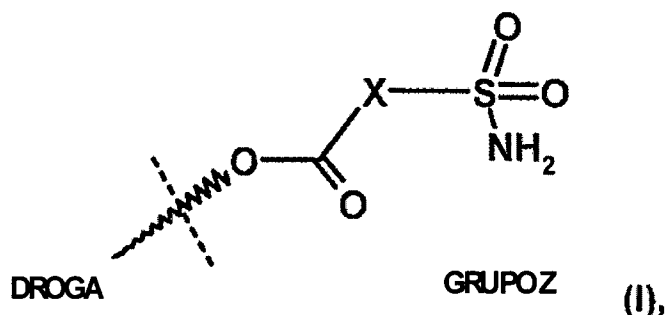


Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonamida de fórmula general I, con un enlazante heteroaromático, con un proceso para su preparación, con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y con su uso para la producción de medicamentos disponibles por vía oral.

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

Prodrogas de sulfonamida heteroaromática

Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonamida de fórmula general (I),



en la que X es un grupo heteroaromático, con un proceso para la preparación de estas prodrogas, con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y con su uso para la producción de medicamentos disponibles por vía oral.

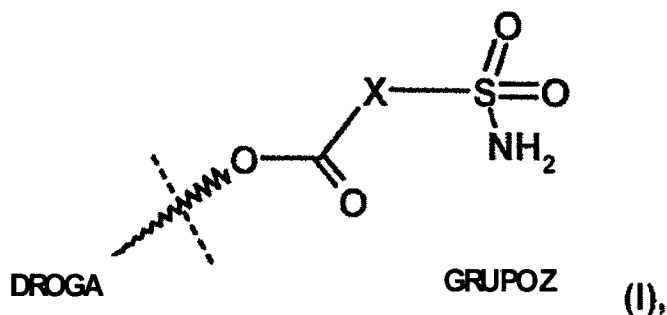
A partir de **WO 01/91797**, se sabe que los compuestos esteroides están unidos a los eritrocitos a través de un grupo $-SO_2NR^1R^2$ y que se acumulan allí. La relación de concentración de los compuestos entre los eritrocitos y el plasma es de entre 10 y 1000:1, con preferencia entre 30 y 1000:1, de modo que se puede hablar de una formación de depósito en los eritrocitos. A causa de la fuerte unión de los compuestos a los eritrocitos, se evita su metabolización durante el pasaje por el hígado. Como desventaja, a pesar de la reducida metabolización usando las dosis indicadas, no se

3

alcanzan los niveles de compuesto activo de interés para la terapia. Las razones para esto se deben buscar en la excesivamente fuerte unión a los eritrocitos, al clivaje inducido por enzimas y en las bajas solubilidades.

5 Es el objetivo de esta invención poner a disposición nuevas prodrogas que estén disponibles por vía oral, y en comparación con el arte previo, que garanticen un nivel de compuesto activo de interés para la terapia, incluso ante una baja dosificación.

10 Este objetivo se consigue mediante prodrogas de sulfonamida heterocíclica de fórmula general (I), en las que un radical sulfamoilo está unido a la droga a liberarse a través de un espaciador heteroaromático X por medio de un enlace éster de ácido carboxílico, en el que



15

X es un radical heteroaromático sustituido o sin sustituir o un alquilheteroaromático y,

Droga es un compuesto activo farmacéutico que puede formar un éster de ácido carboxílico por medio de un grupo

OH, tal como esteroides, agentes antimaláricos, nucleósidos, isoflavanoides, que opcionalmente pueden estar sustituidos.

Las prodrogas de sulfonamida de acuerdo a la invención que tienen un enlace heteroaromático X se unen a los
5 eritrocitos, son muy solubles en agua y se clivan hidrolíticamente sin la participación de enzimas.

En el sentido de esta invención, un radical heteroaromático es, por ejemplo, tiofeno, piridina, pirrol, furano o en forma alternativa tiofeno, piridina, pirrol o
10 furano sustituidos con C₁₋₄ alquilo o halógeno. Para los heteroaromáticos sustituidos, se puede mencionar a 2-bromotiofeno, 2-etiltiofeno, N-metilpirrol y 2-bromopiridina.

Alquilo C₁₋₄ es un grupo metilo, etilo, propilo, butilo
15 o isopropilo.

El término "átomo de halógeno" se entiende en el contexto de la presente invención como que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo; se prefiere un átomo de flúor, cloro o bromo.

20 El término anterior "alquiloheteroaromático" es un heteroaromático unido a la función éster a través de un radical C₁₋₃ alquilenos. Los heteroaromáticos son los grupos que se nombran como radicales heteroaromáticos.

Un radical C₁₋₃ alquilenos es un puente metileno, etileno
25 o propileno.

Los heteroaromáticos preferidos son piridina y tiofeno.

Los compuestos preferidos se listan a continuación:

- 1) 6'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (1),
- 5 2) 5'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (2),
- 3) 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3),
- 4) 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-10 hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4),
- 5) 6'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5),
- 6) 5'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6),
- 15 7) 2'-etil-5'-sulfamoil-tiofeno-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 8) 5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 9) 5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-20 hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 10) 6'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 11) 5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,

12) 5'-sulfamoil nicotinato de 3-oxo-7 α -metilandro-
4-en-17 β -ilo,

13) 6'-sulfamoil nicotinato de 3-oxo-7 α -metilandro-
4-en-17 β -ilo,

5 14) N-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,

15) N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrol-2'-carboxilato de
3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

El compuesto droga de interés terapéutico se libera de
10 los compuestos de acuerdo a la invención mediante
hidrólisis.

Experimentos in vitro

a) Inhibición de anhidrasa carbónica

Principio de la prueba:

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

20 **Tabla 1: valores de inhibición IC₅₀ de anhidrasa
carbónica I humana**

Inhibidor	IC ₅₀ de CA II (nM)	IC ₅₀ de CA I (nM)
3-sulfamato de Estradiol	34	157 ± 10,6
6'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17β-ilo (1)	31	2900
5'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17β-ilo (2)	160	2100
5'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (6)	250	2900
6'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17β-ilo (5)	41	3200

36

2'-etil-5'- sulfamoiltiofeno-3'- carboxilato de 3- hidroxioestra- 1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3)	42	3400
2'-bromo-5'- sulfamoiltiofeno-3'- carboxilato de 3- hidroxioestra- 1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4)	47	3300
Acetazolamida (conocido inhibidor de AC)	61	1200 1900 ¹⁾

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

- 5 Se encontró que las prodrogas de sulfamoilo de fórmula general (I) de acuerdo a la invención inhiben a la anhidrasa carbónica II sorprendentemente bien. A partir de esto, se puede derivar una concentración de las prodrogas de acuerdo a la invención en los eritrocitos.

b) Principio de la prueba de relación de concentración en sangre - plasma y descripción experimental:

El grupo $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ de las sustancias de acuerdo a la invención puede conducir a una concentración en los
 5 eritrocitos como resultado de la unión a anhidrasas carbónicas.

Principio de la prueba:

Se trata sangre heparinizada recién obtenida de una rata con una cantidad definida de compuesto activo. Se mide
 10 la concentración del compuesto activo en el plasma obtenido de la misma contra una curva de calibración de plasma que posee compuesto agregado (con una concentración conocida de compuesto activo). Se calcula la relación sangre-plasma a partir de la concentración medida y la concentración
 15 teórica.

Tabla 2: Relación sangre/plasma de prodrogas seleccionadas.

Prodroga	Relación sangre/plasma
3-sulfamato de estradiol	Alrededor de 50
5'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (2)	2

5'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo (6)	5,7
6'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandro-4-en-17 β -ilo (5)	3,6
2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'- carboxilato de 3- hidroxioestra-1,3,5(10)- trien-17 β -ilo (3)	1,8
2'-bromo-5'- sulfamoiltiofeno-3'- carboxilato de 3- hidroxioestra-1,3,5(10)- trien-17 β -ilo (4)	9,5

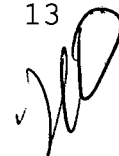
En contraste con los resultados que se publican en WO 01/91797, las relaciones de concentración de los compuestos de acuerdo a la invención entre eritrocitos y plasma no están en el rango entre 10 y 1000:1, sino en el rango <10:1. Esto se ha mostrado en sí mismo como una desventaja crucial para conseguir el nivel de compuesto activo de interés para las terapias. Es posible, mediante la elección

de enlazantes apropiados, ajustar la relación óptima de relación sangre/plasma para un compuesto prodroga.

Estos resultados de prueba abren diferentes posibilidades para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención, dependiendo de la definición de "droga", para el tratamiento y/o profilaxis de diferentes síndromes. Por ejemplo, para el caso en donde "droga" es un esteroide tal como un andrógeno o estrógeno, los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar en terapia de reemplazo hormonal (HRT) en mujeres y en hombres o en el tratamiento de enfermedades en hombres causadas por hormonas (carcinoma de la próstata, carcinoma mamario, hipogonadismo) y en mujeres (endometriosis, carcinoma mamario). Más aun, los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención, en donde "droga" es, por ejemplo, un andrógeno o estrógeno, se usan para el control de la fertilidad en hombres o mujeres.

El uso de compuestos activos adicionales mencionados como "droga" tales como quinina, cinchonidina, hidroxicloroquina, primaquina o mefloquina conciernen al tratamiento de la malaria.

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención en donde "droga" es un derivado de cortisol se pueden usar para el tratamiento y profilaxis de enfermedades



inflamatorias y/o alérgicas que están influenciadas por inmunosupresores y/o antiproliferativos.

Las prodrogas de acuerdo a la invención en donde "droga" es un nucleósido (zidovudina, brivudina, indinavir, nelfinavir) se pueden emplear para el tratamiento de enfermedades virales (herpes, HIV).

Más aún, esta invención se relaciona con las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención y opcionalmente compuestos activos adicionales, por ejemplo gestágenos (noretisterona, dienogest, drospirenona, levonorgestrel), antigestágenos (mifepristona, onapristona) y/o moduladores de receptor de progesterona (mesoprogestinas tales como asoprisnil).

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

Dosificación

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

En general, se esperan resultados satisfactorios tanto para el tratamiento y/o profilaxis de las indicaciones que se mencionaron o para el control de la fertilidad si se lleva a cabo la dosificación de tal forma que, luego de la

administración de las prodrogas, se libera una cantidad de compuesto activo correspondiente ("droga") que corresponde en su forma máxima a la dosis más alta de la sustancia "droga" respectiva que se usa farmacéuticamente.

- 5 Los medicamentos de esta invención se preparan en una forma conocida con una dosificación apropiada usando los vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y los excipientes de uso farmacéutico convencionales que se usan de acuerdo al tipo deseado de administración. Las
- 10 preparaciones preferidas consisten en una forma de administración que es apropiada para la administración oral. Dichas formas de administración son, por ejemplo, tabletas, tabletas recubiertas con película, tabletas recubiertas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o en
- 15 forma alternativa formas de depósito.

- Las tabletas apropiadas se pueden obtener, por ejemplo, mediante la mezcla del compuesto activo con excipientes conocidos, por ejemplo diluyentes inertes tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona,
- 20 desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, ftalato acetato

de celulosa o acetato de polivinilo. Las tabletas pueden también consistir en varias capas.

Correspondientemente, las tabletas recubiertas se pueden preparar 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 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 comprender además agentes mejoradores del sabor tales como sacarina, ciclamato o azúcar y también, por ejemplo, agentes saborizantes tales como vainilla o extracto de naranja. Más aun, las mismas pueden comprender excipientes de suspensión tales como carboximetilcelulosa de sodio o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que comprenden los compuestos de fórmula general I pueden, por ejemplo, producirse mediante el mezclado de los compuesto(s) de fórmula general I con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbitol, y encapsularse en cápsulas de gelatina.

Las prodrogas de acuerdo a la invención se pueden sintetizar de acuerdo a los siguientes ejemplos, los que sirven para dar una descripción más detallada, sin restringir a esta invención.

- 5 Los ácidos sulfamoilheteroarilcarboxílicos correspondientes están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de ácidos sulfónicos o sus derivados por medio de métodos conocidos para un experto en la materia. Los enlazantes que no estén disponibles comercialmente se pueden
- 10 sintetizar como se describe a continuación a modo de ejemplo.

Ácido 6-sulfamoilnicotínico

- Se disolvió 5 g de ácido 6-tionicotínico en 41 ml de ácido clorhídrico concentrado y 9 ml de agua. La solución se
- 15 enfrió a 0-5°C y se hizo pasar cloro por 4 h. Luego, la solución de la reacción se agregó a 100 g de hielo, y la sustancia precipitada se filtró y se agregó a 100 ml de solución concentrada fría de NH₃. Después de 1 h, la mezcla se concentró a 1/3 y se acidificó a pH = 3 usando HCl. La
- 20 sustancia precipitada se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Luego, se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía de columna. Se obtuvo ácido 6-sulfamoilnicotínico.

- ¹H-RMN (DMSO-d₆): 7,62 (s, 2 H, NH₂); 8,03 (m, 1 H, CH); 8,50
- 25 (m, 1 H, CH); 9,08 (m, 1 H, CH).

Ácido 5-sulfamoilnicotínico

1.) ácido β -Picolin-5-sulfónico

Se introdujo inicialmente 200 ml de óleo (25%). Se agregó 97 ml de β -picolino por goteo con enfriamiento. Se agregó
5 3,12 g de HgSO_4 a 40°C y la mezcla luego se calentó a 225 - 235°C durante 16 h. Luego se destiló aproximadamente 100 ml de H_2SO_4 (160°C , 2 mbar). La mezcla luego se agregó a 400 g de hielo y se diluyó con 2 l de agua. Luego se neutralizó usando CaCO_3 . La mezcla se filtró de los constituyentes
10 inorgánicos y el residuo se lavó con 2 l de agua en ebullición. La solución acuosa se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo ácido β -Picolin-5-sulfónico.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 2,31 (s, 3 H, CH_3); 7,75 (s, 1 H, CH); 8,36
15 (s, 1 H, CH); 8,57 (s, 1 H, CH).

2.) 5-sulfamoil- β -picolino

Se mezcló 3,5 g de ácido β -picolin-5-sulfónico junto con 6,5 g de PCl_5 y 2,5 ml de POCl_3 bajo gas protector y la mezcla se calentó a 120°C durante 3 h. El POCl_3 se destiló al vacío
20 y se agregó 3 ml de agua helada con enfriamiento. La mezcla se agitó en 150 ml de solución de NH_3 y la solución se concentró a sequedad. El residuo se extrajo con MeOH y el producto obtenido después de la concentración se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice. Se
25 obtuvo 5-sulfamoil- β -picolino.

NS

^1H -RMN (DMSO- d_6): 2,39 (s, 3 H, CH_3); 7,56 (s, 2 H, NH_2); 8,00 (s, 1 H, CH); 8,62 (s, 1 H, CH); 8,77 (s, 1 H, CH).

3.) ácido 5-sulfamoilnicotínico

Se introdujo inicialmente 8,0 g de 5-sulfamoil- β -picolino en
5 250 ml de agua. Después de la adición de 12,5 g de KMnO_4 , la
mezcla se calentó a 70°C . Después de la decolorización, se
agregó nuevamente 12,5 g de KMnO_4 y la mezcla se calentó a
 70°C durante 12 h. Se filtró en caliente y se concentró a
aproximadamente 20 ml. El residuo se acidificó (pH $\sim$ 2)
10 usando HCl al 10%. La sustancia cristalizada con el frío se
filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo
ácido 5-sulfamoilnicotínico.

^1H -RMN (DMSO- d_6): 7,76 (s, 2 H, NH_2); 8,62 (m, 1 H, CH); 9,15
(m, 1 H, CH); 9,23 (m, 1 H, CH).

15 Ejemplos de síntesis

Ejemplo 1

6'-sulfamoilnicotinato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra- 1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

Se disolvió 0,5 g de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-
20 1,3,5(10)-trien-17 β -ol y 0,5 g de ácido 6-
sulfamoilnicotínico en 7 ml de piridina bajo argón. Luego,
se agregó 0,1 g de p-Tos-OH y finalmente, a 0°C , 0,5 g de
DCC. Después de 48 h, la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente. Para la preparación, se agregó 40 ml
25 de agua y la mezcla se ajustó a pH $\sim$ 6 usando HCl al 10%. La

sustancia precipitada se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo 6'-sulfamoil-nicotinato de 3-tert-butildimetil-sililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,16 (s, 6 H, SiMe), 0,938 (s, 9 H, t-Bu), 0,944 (s, 3 H, 18-Me), 4,90 (t, 1 H, 17-H), 6,50-7,15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,69 (s, 2H, NH_2), 8,06, 8,55, 9,16 (3 m, 3 H, CH_{Py}).

Ejemplo 2

- 10 6'-sulfamoil-nicotinato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (1)

- Se disolvió 300 mg de 6'-sulfamoilnicotinato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo en 20 ml de THF. Se agregó 250 mg de TBAF con agitación 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 y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo 6'-sulfamoilnicotinato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.
- 15
- 20

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,94 (s, 3 H, 18-Me), 4,90 (t, 1 H, 17-H), 6,40-7,15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,69 (s, 2 H, NH_2); 8,06, 8,55 (2 m, 2 H, CH_{Py}), 9,02 (s, 1 H, 3-OH), 9,17 (1 s, 1 H, CH_{Py}).

Ejemplo 3

5'-sulfamoilnicotinato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

Se disolvió 0,55 g de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol y 0,55 g de ácido 5-sulfamoilnicotínico en 7 ml de piridina bajo argón. Luego, se agregó 0,12 g de p-Tos-OH y finalmente, a 0°C, 0,55 g de DCC. Después de 48 h, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Para la preparación, se agregó 40 ml de agua y la mezcla se ajustó a pH~6 usando HCl al 10%. La sustancia precipitada se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo 5'-sulfamoil-nicotinato de 3-tert-butildimetil-sililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,16 (s, 6 H, SiMe), 0,94 (s, 9 H, t-Bu), 0,95 (s, 3 H, 18-Me), 4,92 (t, 1 H, 17-H), 6,5-7,2 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,79 (s, 2 H, NH₂), 8,6-9,3 (3 m, 3 H, CH_{Py}).

Ejemplo 4

5'-sulfamoil-nicotinato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (2)

Se disolvió 250 mg de 5'-sulfamoilnicotinato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo en 20 ml de THF. Se agregó 220 mg de TBAF con agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, Se agregó agitando 15 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 y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo 5'-sulfamoilnicotinato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 0,94 (s, 3 H, 18-Me), 4,91 (t, 1 H, 17-H),
 5 6,4-7,1 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,92 (s, 2 H, NH_2); 8,61 (s, 1 H, CH_{Py}), 9,00 (s, 1 H, 3-OH), 9,17, 9,26 (2 s, 2 H, CH_{Py}).

Ejemplo 5

2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

10 Se disolvió 0,75 g de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol y 0,8 g de ácido 5-(aminosulfonil)-2-etil-3-tiofencarboxílico en 10 ml de piridina bajo argón. Luego, se agregó 0,2 g de p-Tos-OH y finalmente, a 0°C, 0,75 g de DCC. Después de 48 h, la mezcla de reacción se agitó a
 15 temperatura ambiente. Para la preparación, se agregó 60 ml de agua y la mezcla se ajustó a pH~6 usando HCl al 10%. La sustancia precipitada se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato
 20 de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

^1H -RMN (CDCl_3): 0,19 (s, 6 H, SiMe), 0,92 (s, 3 H, 18-Me),
 0,97 (s, 9 H, t-Bu), 1,34 (t, 3 H, Et), 3,26 (q, 2 H, Et),
 4,86 (t, 1 H, 17-H), 5,12 (s, 2 H, NH_2), 6,50-7,15 (3 m, 3
 25 H, CH_{Ar}), 7,92 (s, 1 H, CH_{Th}).

Ejemplo 6

2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3)

Se disolvió 440 mg de 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-
5 carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-
trien-17 β -ilo en 20 ml de THF. Se agregó 400 mg de TBAF con
agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se
agregó agitando 20 ml de agua. La mezcla de reacción se
concentró y la sustancia precipitada se filtró con succión,
10 se lavó con agua y se cromatografió sobre gel de sílice. Se
obtuvo 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3).

^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,89 (s, 3 H, 18-Me), 1,27 (t, 3 H, Et),
3,20 (q, 2 H, Et), 4,79 (t, 1 H, 17-H), 6,35-7,05 (3 m, 3 H,
15 CH_{Ar}), 7,72 (s, 1 H, CH_{Th}), 7,76 (s, 2 H, NH_2), 9,01 (s, 1H,
3-OH).

Ejemplo 7

2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-tert-
butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

20 Se disolvió 0,75 g de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ol y 0,8 g de ácido 5-(aminosulfonil)-2-
bromo-3-tiofencarboxílico en 10 ml de piridina bajo argón.
Luego, se agregó 0,2 g de p-Tos-OH y finalmente, a 0°C, 0,75
g de DCC. Después de 48 h, la mezcla de reacción se agitó a
25 temperatura ambiente. Para la preparación, se agregó 70 ml



de agua y la mezcla se ajustó a pH~6 usando HCl al 10%. La sustancia precipitada se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

^1H -RMN (CDCl_3): 0,19 (s, 6 H, SiMe), 0,94 (s, 3 H, 18-Me), 0,97 (s, 9 H, t-Bu), 4,88 (t, 1 H, 17-H), 5,22 (s, 2H, NH_2), 6,50-7,10 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,85 (s, 1 H, CH_{Th}).

10 Ejemplo 8

2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4)

Se disolvió 330 mg de 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo en 30 ml de THF. Se agregó 300 mg de TBAF con agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó agitando 30 ml de agua. La mezcla de reacción se concentró y la sustancia precipitada se filtró con succión, se lavó con agua y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4).

^1H -RMN (DMSO-d_6): 0,96 (s, 3 H, 18-Me), 4,84 (t, 1 H, 17-H), 6,40-7,15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}), 7,75 (s, 1 H, CH_{Th}), 8,05 (s, 2 H, NH_2), 9,01 (s, 1H, 3-OH).

25 Ejemplo 9

51

6'-sulfamoilnicotinato de 3-Oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5)

Se disolvió 0,4 g de testosterona en 2 ml de piridina. Después de la adición de 0,4 g de ácido 6-sulfamoilnicotínico, 50 mg de ácido p-toluensulfónico y 0,4 g de di- ciclohexilcarbodiimida (DCC), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego, se agregó 10 ml de agua. La mezcla se acidificó ligeramente (pH = 5) usando HCl al 10%. El precipitado se filtró y se lavó 2x con solución saturada de NaHCO₃ y agua. El residuo seco se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo 6'-sulfamoil-nicotinato de 3-Oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,95 (s, 3 H, Me); 1,17 (s, 3 H, Me); 5,64 (s, 1 H, 4-H); 7,68 (s, 2 H, NH₂); 8,06, 8,53, 9,15 (3 m, 3 H, CH_{Ar}).

Ejemplo 105'-sulfamoilnicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6)

Se disolvió 0,4 g de testosterona en 2 ml de piridina. Después de la adición de 0,4 g de ácido 5-sulfamoilnicotínico, 50 mg de ácido p-toluensulfónico y 0,4 g de di- ciclohexilcarbodiimida (DCC), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Luego, se agregó 10 ml de agua. La mezcla se acidificó ligeramente (pH = 5)

52

usando HCl al 10%. El precipitado se filtró y se lavó 2x con solución saturada de NaHCO₃ y agua. El residuo seco se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución al 10% de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl, se
5 secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo 5'-sulfamoil-nicotinato de 3-Oxoandrost-4-en-17β-ilo (6).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,96 (s, 3 H, Me); 1,17 (s, 3 H, Me); 5,64 (s, 1 H, 4-H); 7,76 (s, 2 H, NH₂); 8,59, 9,17, 9,24 (3 s, 3
10 H, CH_{Ar}).

Ejemplo 11

N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrole-2'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17β-ilo

Se disolvió 0,50 g de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-
15 1,3,5(10)-trien-17β-ol y 0,50 g de ácido N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrol-2'-carboxílico en 7 ml de piridina bajo argón. Luego, se agregó 0,12 g de p-Tos-OH y finalmente, a 0°C, 0,5 g de DCC. Después de 48 h, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Para la preparación, se agregó
20 40 ml de agua y la mezcla se ajustó a pH~6 usando HCl al 10%. La sustancia precipitada se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se obtuvo N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrol-2'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-
25 trien-17β-ilo.

^1H -RMN (CDCl_3): 0,18 (s, 6 H, SiMe), 0,92 (s, 3 H, 18-Me), 0,97 (s, 9 H, t-Bu), 3,95 (s, 3 H, NMe), 4,83 (t, 1 H, 17-H), 4,95 (s, 2 H, NH_2), 6,5-7,3 (5 m, 5 H, CH_{Ar}).

Ejemplo 12

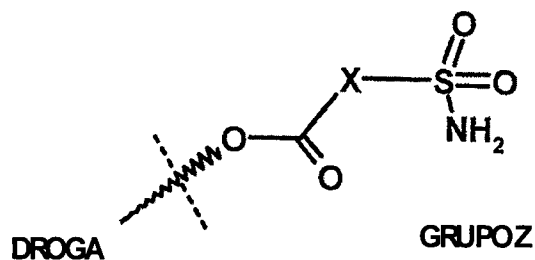
5 N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrolo-2'-carboxilato de 3-Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo

Se disolvió 300 mg de N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrolo-2'-carboxilato de 3-tert-butildimetilsililoxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo en 20 ml de THF. Se agregó 250 mg de TBAF con
10 agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregó agitando 20 ml de agua. La mezcla de reacción se concentró y la sustancia precipitada se filtró con succión, se lavó con agua y se cromatografió sobre gel de sílice. Se obtuvo N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrolo-2'-carboxilato de 3-
15 Hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 0,89 (s, 3 H, 18-Me), 3,88 (s, 3 H, NMe), 4,76 (t, 1 H, 17-H), 7,12 (s, 2 H, NH_2), 8,99 (s, 1H, 3-OH).

Reivindicaciones de la patente

1. Prodrogas de sulfonamida de fórmula general I



(I),

en donde

5 **X** es un radical heteroaromático sustituido o sin sustituir o un alquilheteroaromático y,

Droga es un compuesto activo farmacéutico que puede formar un éster de ácido carboxílico por medio de un grupo OH, tal como esteroides, agentes antimaláricos, nucleósidos, isoflavanoides, los que opcionalmente pueden estar

10 sustituidos.

2. Prodrogas de sulfonamida de acuerdo a la reivindicación 1, en donde X es una piridina o un radical tiofeno.

15 3. Prodrogas de sulfamoidsulfonato de acuerdo a la reivindicación 1, en donde

Droga son esteroides tales como estrógenos, por ejemplo estradiol o estriol o andrógenos, por ejemplo testosterona, MENT (7 α -metil-19-nor-testosterona), eF-MENT (11-fluoro-7 α -metil-19-nortestosterona), nandrolona, DHT

20



(dihidrotestosterona) o gestágenos, por ejemplo
noretisterona, dienogest o levonorgestrel

corticoides, por ejemplo cortisol

agentes antimaláricos, por ejemplo quinina,

5 cinchonidina, hidroxiclороquina, primaquina, mefloquina o

nucleósidos que consisten en un azúcar tal como
ribosa o desoxirribosa y de una base tal como adenina,
guanina, citosina, timina o uracilo, más aun, zidovudina,
brivudina, indinavir, nelfinavir

10 isoflavanoides, por ejemplo genistein.

4. Prodrogas de sulfamoi lsulfonato de acuerdo a la
reivindicación 1 o 2, denominados

1) 6'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (1),

15 2) 5'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-
1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (2),

3) 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de
3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3),

4) 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato
20 de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4),

5) 6'-sulfamoil-nicotinato de 3-oxoandrost-4-en-
17 β -ilo (5),

6) 5'-sulfamoil-nicotinato de 3-oxoandrost-4-en-
17 β -ilo (6),

- 7) 2'-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de
3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 8) 5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 5 9) 5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 10) 6'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de 3-
hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 10 11) 5'-sulfamoil-tiofeno-3'-carboxilato de 3-
oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 12) 5'-sulfamoilnicotinato de 3-oxo-7 α -
metilandrost-4-en-17 β -ilo,
- 13) 6'-sulfa-moilnicotinato de 3-oxo-7 α -
metilandrost-4-en-17 β -ilo,
- 15 14) N-etil-5'-sulfamoiltiofeno-3'-carboxilato de
3-oxo-7 α -metilandrost-4-en-17 β -ilo,
- 15) N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrol-2'-carboxilato
de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.
5. Compuestos de acuerdo a una de las
20 reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el compuesto activo es
un agente antimalárico tal como arteether, artemether,
artesanato, cloroquina, pamaquina, primaquina, piretamina,
mefloquina, proguanil, cinchonidina, cinchonina,
hidroxicloroquina, pamaquina, primaquina, pirimetamina,
25 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.

6. Uso de los compuestos de acuerdo a la reivindicación 5 para la prevención de un ataque parasítico a los eritrocitos.

7. Compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la acción terapéuticamente deseada tiene lugar mediante liberación, en particular clivaje hidrolítico, del compuesto activo contenido en la prodroga o sus metabolitos.

8. Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 4 y opcionalmente al menos un compuesto activo adicional junto con excipientes y/o vehículos tolerables para su uso farmacéutico.

9. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 8, en donde el compuesto activo adicional es un compuesto esteroide.

10. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 9, en donde el compuesto esteroide adicional es un gestágeno, antigestágeno o un modulador de receptor de progesterona.

11. Composiciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 10, en donde los gestágenos contenidos son noretisterona, dienogest, drospirenona, levo-norgestrel, los antigestágenos mifepristona, onapristona y moduladores de
5 receptor de progesterona, por ejemplo mesoprogestinas tales como asoprisnil.

12. Uso de compuestos de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un medicamento.

13. Uso de acuerdo a la reivindicación 12 para la
10 producción de un medicamento para terapia de reemplazo hormonal.

14. Uso de compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 a 7 para el control de la fertilidad femenina.

15. Uso de acuerdo a la reivindicación 12 para la
15 producción de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades causadas por hormonas en hombres y mujeres.

16. Uso de acuerdo a la reivindicación 12 para la producción de un medicamento para la terapia y profilaxis de endometriosis, carcinomas mamarios, carcinomas de la
20 próstata o hipogonadismo.

17. Uso de acuerdo a la reivindicación 12 para la producción de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades que pueden estar influenciadas positivamente por la inhibición de la actividad de anhidrasa carbónica.



18. Uso de acuerdo a la reivindicación 12 para la producción de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

19. Proceso para la preparación de las prodrogas de sulfonamida de fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1 por reacción de un ácido carboxílico $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-COOH}$ del enlazante heteroaromático correspondiente en presencia de dicitclohexilcarbodiimida o EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) opcionalmente usando un catalizador, con el compuesto activo apropiado o mediante acoplamiento de un cloruro de ácido sulfamoylcarboxílico del enlazante heteroaromático correspondiente con el compuesto activo apropiado en presencia de una base, preferiblemente piridina.

20. Proceso de acuerdo a la reivindicación 19, en donde la base es piridina.

21. Proceso de acuerdo a la reivindicación 20, en donde el catalizador es ácido p-toluensulfónico.

- (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 2007/062875 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/011727**
 (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 057 421.1 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).
 (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

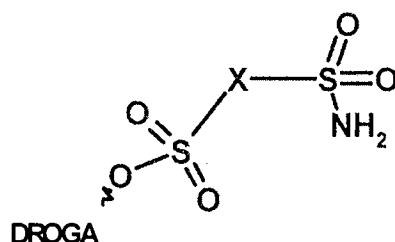
Fecha de publicación de las reivindicaciones modificadas: 09 de agosto de
2007

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

(54) Título: Prodrogas de sulfonamida heteroaromática

(57) Resumen

(I),



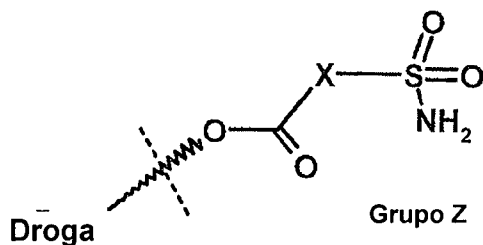
Esta invención se relaciona con prodrogas de sulfonamida de fórmula general I, con un enlazante heteroaromático, con un proceso para su preparación, con composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y con su uso para la producción de medicamentos disponibles por vía oral.

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

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

5 (recibido en la Oficina Internacional el día 29 de mayo de 2007 (29.05.2007))

1. Prodrogas de sulfonamida de la fórmula general I



10 en donde

X es un radical heteroaromático no sustituido o sustituido o un alquilheteroaromático y,

Droga es un compuesto activo para uso farmacéutico que puede formar un éster de ácido carboxílico por medio de un grupo OH, tal como esteroides, los cual es se pueden sustituir opcionalmente.

2. Prodrogas de sulfonamida de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es un radical piridina o tiofeno.

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

63

Droga es esteroides tales como estrógenos, por ejemplo estradiol o estriol o andrógenos, por ejemplo testosterona, MENT (7 α -metil-19-nor-testosterona), eF-MENT (11-fluoro-7 α -metil-19-nortestosterona), nandrolona, DHT
5 (dihidro-testosterona) o

gestágenos, por ejemplo noretisterona, dienogest o levonorgestrel

corticoides, por ejemplo cortisol.

4. Prodrogas de sulfonato de sulfamoilo de acuerdo
10 con la reivindicación 1 o 2, a saber

1) 6'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (1),

2) 5'-sulfamoilnicotinato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (2),

15 3) 2'-etil-5'-sulfamoiltiofen-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (3),

4) 2'-bromo-5'-sulfamoiltiofen-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo (4),

5) 6'-sulfamoil-nicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (5),
20

6) 5'-sulfamoil-nicotinato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo (6),

7) 2'-etil-5'-sulf-amoiltiofen-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,

- 8) 5'-sulf-amoiiltiofen-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 9) 5'-sulfamoiltiofen-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 5 10) 6'-sulfamoiltiofen-3'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo,
- 11) 5'-sulfamoil-tiofen-3'-carboxilato de 3-oxoandrost-4-en-17 β -ilo,
- 12) 5'-sulf-amoiilnicotinato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 10 13) 6'-sulfa-moiilnicotinato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 14) N-etil-5'-sulfamoiltiofen-3'-carboxilato de 3-oxo-7 α -metilandro-4-en-17 β -ilo,
- 15 15) N-metil-5'-sulfamoil-1H-pirrol-2'-carboxilato de 3-hidroxioestra-1,3,5(10)-trien-17 β -ilo.

5. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, donde la acción terapéutica deseada tiene lugar mediante la liberación, en particular clivaje
20 hidrolítico, del compuesto activo contenido en la prodroga o sus metabolitos.

6. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 y opcionalmente al menos otro



compuesto activo más junto con excipientes y/o vehículos tolerables para uso farmacéutico.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, donde el componente activo adicional es un
5 compuesto esteroidal.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, donde el compuesto esteroidal adicional es un gestágeno, anti-gestágeno o un modulador del receptor de progesterona.

10 9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde los gestágenos contenidos son noretisterona, dienogest, drospirenona, levo-norgestrel, los anti-gestágenos mifepristona, onapristona y moduladores del receptor de progesterona, por ejemplo mesoprogestinas tales
15 como asoprisnilo.

10. El uso de compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la
20 fabricación de un medicamento para la terapia de reemplazo hormonal.

12. El uso de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1-7 para el control de la fertilidad femenina.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades hormonales en hombres y mujeres.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la
5 fabricación de un medicamento para la terapia y profilaxis de endometriosis, carcinomas mamarios, carcinomas de la próstata o hipogonadismo.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis
10 de enfermedades que pueden ser influidas positivamente por la inhibición de la actividad de la anhidrasa carbónica.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento para la terapia y/o profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas.

15 17. El proceso para la preparación de las prodrogas de sulfonamida de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 mediante la reacción de un ácido carboxílico $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-COOH}$ del ligando heteroaromático correspondiente en presencia de diciclohexilcarbodiimida o
20 EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) usando opcionalmente un catalizador, con el compuesto activo apropiado o mediante acoplamiento de un cloruro de ácido sulfamoil-carboxílico del ligando heteroaromático correspondiente con el compuesto activo apropiado en
25 presencia de una base, preferentemente piridina.



18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19,
donde la base es piridina.

19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 20,
donde el catalizador es ácido p-toluensulfónico.

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



68

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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/062875 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/565 (2006.01) A61P 15/08 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

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.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/011727

(22) Internationales Anmeldedatum:

27. November 2006 (27.11.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 057 421.1

30. November 2005 (30.11.2005) DE

(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, 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).

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WYRWA, Ralf
[DE/DE]; Burgstrasse 47, 07751 Rothenstein (DE).
NUBBEMEYER, Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstrasse 9,
13467 Berlin (DE).

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche:

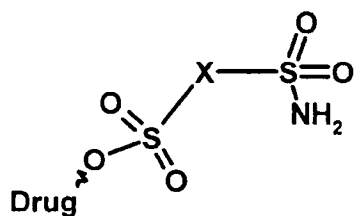
9. August 2007

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

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: HETEROAROMATIC SULFONAMIDE PRODRUGS

(54) Bezeichnung: HETEROAROMATISCHE SULFONAMID-PRODRUGS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the sulfonamide prodrugs of formula (I), comprising a heteroaromatic linker, to a method for producing the same, to pharmaceutical compositions containing said compounds and to their use for producing orally available drugs. The compounds according to the invention bind to carboanhydases and inhibit these enzymes.

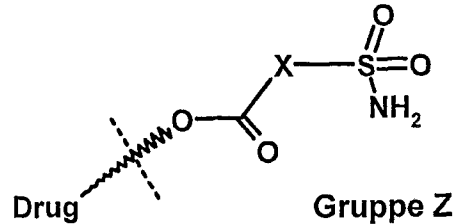
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I), mit heteroaromatischem Linker, ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

und deren Verwendung zur Herstellung oral verfügbarer Arzneimitteln. Die erfindungsgemäßen Verbindungen binden an Carboanhydrasen und hemmen diese Enzyme.

WO 2007/062875 A1

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE
beim Internationalen Büro eingegangen am 29. Mai 2007 (29.05.2007)

1. Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel I



(I),

worin

X ein unsubstituierter oder substituierter heteroaromatischer Rest oder ein Alkyl-Heteroaromat ist und

Drug ein pharmazeutischer Wirkstoff, der über eine OH-Gruppe einen Carbonsäure ester bilden kann, wie Steroide, welche gegebenenfalls substituiert sein können.

2. Sulfonamid-Prodrugs gemäß Anspruch 1, X ein Pyridin- oder ein Thiophenrest ist wobei

3. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1, wobei

Drug Steroide wie Estrogene, beispielsweise Estradiol oder Estriol oder Androgene, beispielsweise Testosteron, MENT (7 α -Methyl-19-Nor-testosteron), eF-MENT (11-Fluor-7 α -Methyl-19-Nortestosteron), Nandrolon, DHT (Dihydrotestosteron) oder Gestagene, beispielsweise Norethisteron, Dienogest oder Levonorgestrel Kortikoide, beispielsweise Cortisol

bedeuten.

4. Sulfamoylsulfonat-Prodrugs gemäß Anspruch 1 und 2, nämlich

- 1) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (1),
- 2) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (2),
- 3) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (3),
- 4) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 2'-brom-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat (4),
- 5) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat (5),

- 6) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat (6),
 - 7) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 2'-ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 8) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 9) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat
 - 10) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 11) 3-Oxoandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat,
 - 12) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 5'-sulfamoylnicotinat,
 - 13) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl 6'-sulfamoylnicotinat,
 - 14) 3-Oxo-7 α -methylandrost-4-en-17 β -yl -ethyl-5'-sulfamoylthiophen-3'-carboxylat
 - 15) 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl N-methyl-5'-sulfamoyl-1H-pyrrol-2'-carboxylat
-
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, wobei die therapeutisch erwünschte Wirkung durch Freisetzung, insbesondere hydrolytische Spaltung des im Prodrug enthaltenen Wirkstoffes oder seiner Metaboliten erfolgt.
 6. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 und gegebenenfalls mindestens einem weiteren Wirkstoff zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/ oder Trägerstoffen.
 7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, wobei der weitere Wirkstoff eine steroidale Verbindung ist.
 8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei die weitere steroidale Verbindung ein Gestagen, Antigestagen oder ein Progesteronrezeptor-Modulatoren ist.
 9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die enthaltenen Gestagene Norethisteron, Dienogest, Drospirenon, Levonorgestrel, Antigestagene Mifepriston, Onapriston und Progesteronrezeptor-Modulatoren beispielsweise Mesoprogestine wie Asoprisnil sind.
 10. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels.

11. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels für die Hormonersatztherapie.
12. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1-7 für die weibliche Fertilitätskontrolle.
13. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von hormonell bedingten Erkrankungen bei Mann und Frau.
14. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und Prophylaxe von Endometriose, Mammakarzinomen, Prostatakarzinomen oder Hypogonadismus.
15. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, die sich durch die Hemmung der Carboanhydraseaktivität positiv beeinflussen lassen.
16. Verwendung gemäß Anspruch 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie und/oder Prophylaxe von inflammatorischen und/oder allergischen Erkrankungen
17. Verfahren zur Herstellung der Sulfonamid-Prodrugs der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 durch Umsetzung einer Carbonsäure $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{-X-COOH}$ des entsprechenden heteroaromatischen Linkers in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid oder EDC (N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid) gegebenenfalls mit einem Katalysator, mit dem entsprechenden Wirkstoff oder durch Kopplung eines Sulfamoylcarbonsäurechlorids des entsprechenden heteroaromatischen Linkers mit dem entsprechenden Wirkstoff in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Pyridin.
18. Verfahren gemäß Anspruch 19, wobei die Base Pyridin ist.
19. Verfahren gemäß Anspruch 20, wobei der Katalysator p-Toluensulfonsäure ist.

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 Berlín
Alemania

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

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

Saludos de rigor

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing

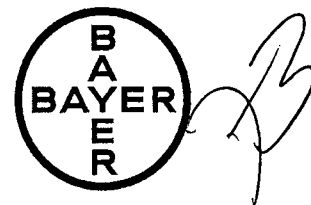
(firmado)

pp. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann

(firmado)

p.a. Thomas Iversen

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



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

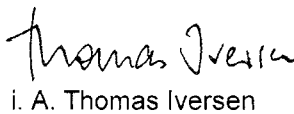
the correct address is: Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany.

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

Kind regards

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Patents & Licensing


i. V. Dr. Ina Scherlitz-Hofmann


i. A. Thomas Iversen

Fax

April 29, 2008

Bayer Schering
Pharma AG

Patents & Licensing
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Germany
www.bayerschering
pharma.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):

27 de septiembre de 2007 (27.09.2007)

Referencia del solicitante o del agente:

53386AWO

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2006/011727

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

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
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil N°:

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
DEPaís de
Residencia
DE

Teléfono N°:

Facsimil N°:

Telex N°:

3. Otras observaciones, si son necesarias:

El cambio precedente también ha sido registrado con respecto al domicilio para la correspondencia, tal como se indica en el campo de domicilio del encabezamiento de este formulario.

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:

Binc Veronique
e-mail: veronique.blanc@wipo.int
Teléfono N°: +41 22 338 96 66

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
ALLEMAGNEDate of mailing (day/month/year)
27 September 2007 (27.09.2007)Applicant's or agent's file reference
53386AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2006/011727International 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.

Facsimile No.

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.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

The above change has also been recorded in respect of the address for correspondence, as indicated in the addressee box at the top of this form.

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
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011727

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K31/565 A61K315685 A61P15/02 A61P15/08 A61P35/00
A61P43/00

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

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

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

A61K

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

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 resumen todo el documento reivindicaciones 1-26	1-6, 8-21
A	GOMES J R B ET AL: "Gas-phase acidity of sulfonamides; implication for reactivity and prodrug design" TETRAEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL vol 61, N° 10, 7 de marzo de 2005 (2005.03.07), pp. 2705-2712 XP004756738 ISSN: 0040-4020 todo el documento	1-6, 8-21

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

"A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones 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 puede 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	"&"	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

27 de marzo de 2007

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

03.04.2007

Nombre y Código Postal de ISA

European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2

NL – 2280 HV Rijswijk

Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Apoderado

Taylor, Mark

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011727

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	US 6 355 666 B1 (LAI CHING-SAN ET AL) 12 de marzo de 2002 (2002.03.12) resumen ejemplos 1-33 reivindicaciones 1-33 columna 2. renglón 26 – renglón 43	1-6, 8-21
A	EP 0 003 383 A2 (CHRISTIAENS SA A [BE]) 8 de agosto de 1979 (1979.08.08) resumen tablas I-V reivindicaciones 1-7	1-6, 8-21
P, A	WO 2006/108879 A (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; VAN T KLOOSTER GERBEN ALBERT [NL]; WIGERINCK) 19 de octubre de 2006 (2006.10.19) resumen página 1, renglón 4 – renglón 10 página 3, renglón 15 – página 4, renglón 15 reivindicaciones 1-19	1-6, 8-21

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011727

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:

Continuación de campo II.1

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 o composición.
2. ☒ Reivindicaciones N°: 7
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:

ver hoja adjunta ISA/210
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza 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

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011727

Campo IV: Texto del resumen (continuación del ítem 5 de la hoja 1)

Continuación del campo II.1

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 o composición.

Continuación del campo II.2

La presente reivindicación 7 se refiere a un compuesto caracterizado por una cierta propiedad o efecto deseados, a saber:

"donde el efecto terapéutico deseado se alcanza mediante la forma de realización, en particular, la separación hidrolítica del agente contenido en la prodroga o de sus metabolitos"

No obstante, la descripción no brinda ningún apoyo ni revelación (Artículos PCT 6 y 5) para ningún compuesto que posea tal propiedad o efecto, y un experto no tiene acceso a conocimientos generales de este tipo. La falla en el cumplimiento de los requisitos relevantes es tan seria que fue tomada en consideración en la determinación del alcance de la protección (Guidelines PCT 9.19 y 9.20).

Por lo tanto, la reivindicación 7 no fue investigada.

Se hace notar al solicitante que las reivindicaciones que se refieren a una invención con respecto a la cual no se confeccionó un informe de búsqueda internacional no puede normalmente ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla PCT 66.1/c). En su carácter de Organismo Examinador Preliminar Internacional, el EPO generalmente no lleva a cabo un examen preliminar para objetos que han sido investigados. Esto es también válido en casos en los que han sido enmendadas las reivindicaciones luego de recibir el informe de búsqueda Internacional (Artículo PCT 19) o cuando el solicitante presenta nuevas reivindicaciones en el curso del procedimiento según el capítulo PCT II. No obstante, luego de ingresar en la fase regional ante el EPO se puede llevar a cabo una búsqueda adicional en el curso del examen (ver Guidelines EPO, C-VI, 8.5) si han sido corregidas las deficiencias que condujeron a la declaración según el artículo PCT 17(2).

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/011727

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	06.12.2001	AT	315407 T	15.02.2006
				AU	6593301 A	11.12.2001
				BG	107556 A	30.01.2004
				BR	0111294 A	10.06.2003
				CA	2410630 A1	28.11.2002
				CN	1441678 A	10.09.2003
				CZ	20030621 A3	17.12.2003
				DE	10027887 A1	13.12.2001
				DK	1294402 T3	22.05.2006
				EP	1294402 A2	26.03.2003
				ES	2256256 T3	16.07.2006
				HR	20021038 A2	31.10.2004
				HU	0301949 A2	29.09.2003
				JP	2003534386 T	18.11.2003
				MX	PA02011844 A	17.05.2004
				NO	20025739 A	29.11.2002
				NZ	535201 A	26.01.2007
				PL	361426 A1	04.10.2004
				PT	1294402 T	31.05.2006
				SK	2912003 A3	11.09.2003
				UA	76953 C2	15.04.2003
				US	2004014781 A1	22.01.2004
				YU	90102 A	25.05.2006
				ZA	200209490 A	10.03.2005
US	6355666	B1	12.03.2002	US	200308811 A1	08.05.2003
				US	6429223 B1	06.08.2002
EP	0003383	A2	08.08.1979	AR	226154 A1	15.06.1982
				AR	225922 A1	14.05.1982
				AT	375646 B	27.08.1984
				AT	59479 A	15.01.1984
				AU	524287 B2	09.09.1982
				AU	4331779 A	09.08.1979
				BE	873656 A1	23.07.1979
				CA	1124720 A1	01.06.1982
				DD	141309 A5	23.04.1980
				DE	2964681 D1	17.03.1983
				ES	476658 A1	16.07.1979
				FR	2416225 A1	31.08.1979
				GB	1593609 A	22.07.1981
				HU	178203 B	28.03.1982
				IL	56407 A	15.05.1983
				IT	1109868 B	23.12.1985
				JP	54119477 A	19.09.1979
				LU	80856 A1	08.08.1980
				NZ	189376 A	16.03.1981
				PT	69147 A	01.02.1979
				US	4244950 A	13.01.1981
				ZA	7900090 A	29.10.1980
WO	2006108879	A	19.10.2006	NINGUNO		

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/011727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/565 A61K31/5685 A61P15/02 A61P15/08 A61P35/00
A61P43/00

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

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 abstract the whole document claims 1-26	1-6,8-21
A	GOMES J R B ET AL: "Gas-phase acidity of sulfonamides: implications for reactivity and prodrug design" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 61, no. 10, 7 March 2005 (2005-03-07), pages 2705-2712, XP004756738 ISSN: 0040-4020 the whole document	1-6,8-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

27 March 2007

Date of mailing of the international search report

03/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Taylor, Mark

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/011727

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:

Continuation of Box II.1

Although claims 6 and 14 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.: **7**
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:

SEE SEPARATE SHEET ISA/210

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.

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

Continuation of Box II.1

Although claims 6 and 14 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

*Continuation of Box II.2**Claim 7*

The current claim 7 relates to a compound characterized by a certain desirable property or effect, namely

“wherein the therapeutically desired effect is achieved by the release, in particular the hydrolytic separation, of the agent contained in the prodrug or of its metabolites”.

The description, however, does not provide any support and disclosure (PCT Articles 6 and 5) for any such compound that has the above-mentioned property or effect, and a person skilled in the art has no access to general knowledge of this kind. The failure to meet the relevant requirements is so serious that it was taken into consideration in determining the scope of protection (PCT Guidelines 9.19 and 9.20).

Claim 7 was therefore not searched.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/011727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 355 666 B1 (LAI CHING-SAN [US] ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) abstract examples 1-33 claims 1-33 column 2, line 26 - line 43 -----	1-6,8-21
A	EP 0 003 383 A2 (CHRISTIAENS SA A [BE]) 8 August 1979 (1979-08-08) abstract tables I-V claims 1-7 -----	1-6,8-21
P,A	WO 2006/108879 A (TIBOTEC PHARM LTD [IE]; VAN T KLOOSTER GERBEN ALBERT E [NL]; WIGERINCK) 19 October 2006 (2006-10-19) abstract page 1, line 4 - line 10 page 3, line 15 - page 4, line 15 claims 1-19 -----	1-6,8-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/011727

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0191797	A	06-12-2001	AT 315407 T 15-02-2006
			AU 6593301 A 11-12-2001
			BG 107556 A 30-01-2004
			BR 0111294 A 10-06-2003
			CA 2410630 A1 28-11-2002
			CN 1441678 A 10-09-2003
			CZ 20030621 A3 17-12-2003
			DE 10027887 A1 13-12-2001
			DK 1294402 T3 22-05-2006
			EP 1294402 A2 26-03-2003
			ES 2256256 T3 16-07-2006
			HR 20021038 A2 31-10-2004
			HU 0301949 A2 29-09-2003
			JP 2003534386 T 18-11-2003
			MX PA02011844 A 17-05-2004
			NO 20025739 A 29-11-2002
			NZ 535201 A 26-01-2007
			PL 361426 A1 04-10-2004
			PT 1294402 T 31-05-2006
			SK 2912003 A3 11-09-2003
			UA 76953 C2 15-04-2003
			US 2004014781 A1 22-01-2004
			YU 90102 A 25-05-2006
			ZA 200209490 A 10-03-2005
US 6355666	B1	12-03-2002	US 2003088111 A1 08-05-2003
			US 6429223 B1 06-08-2002
EP 0003383	A2	08-08-1979	AR 226154 A1 15-06-1982
			AR 225922 A1 14-05-1982
			AT 375646 B 27-08-1984
			AT 59479 A 15-01-1984
			AU 524287 B2 09-09-1982
			AU 4331779 A 09-08-1979
			BE 873656 A1 23-07-1979
			CA 1124720 A1 01-06-1982
			DD 141309 A5 23-04-1980
			DE 2964681 D1 17-03-1983
			ES 476658 A1 16-07-1979
			FR 2416225 A1 31-08-1979
			GB 1593609 A 22-07-1981
			HU 178203 B 28-03-1982
			IL 56407 A 15-05-1983
			IT 1109868 B 23-12-1985
			JP 54119477 A 17-09-1979
			LU 80856 A1 08-08-1980
			NZ 189376 A 16-03-1981
			PT 69147 A 01-02-1979
			US 4244950 A 13-01-1981
			ZA 7900090 A 29-10-1980
WO 2006108879	A	19-10-2006	NONE

96
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-054915- -00000-0000

Fecha: 2008-05-29 16:44:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

~~SECRETARIA~~
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 ☐

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 29-05-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia