



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21 EXPEDIENTE No.

**06-7741**

54 TÍTULO

Derivados de 4 Indolil/sulfonamidas, su  
preparacion y su uso como moduladores de SHG

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/4045, C03D  
209/08, 404/12, 513/04, A61P 3/04, A61K 31/18

71 SOLICITANTE

Laboratorios del Dr Esteve SA

DOMICILIO

Barcelona, España

74 APODERADO

Dña Maria Rodriguez d' Alema

22 BOGOTÁ, D C.,

Enero 26, 2006

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**PCT**

**ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006**

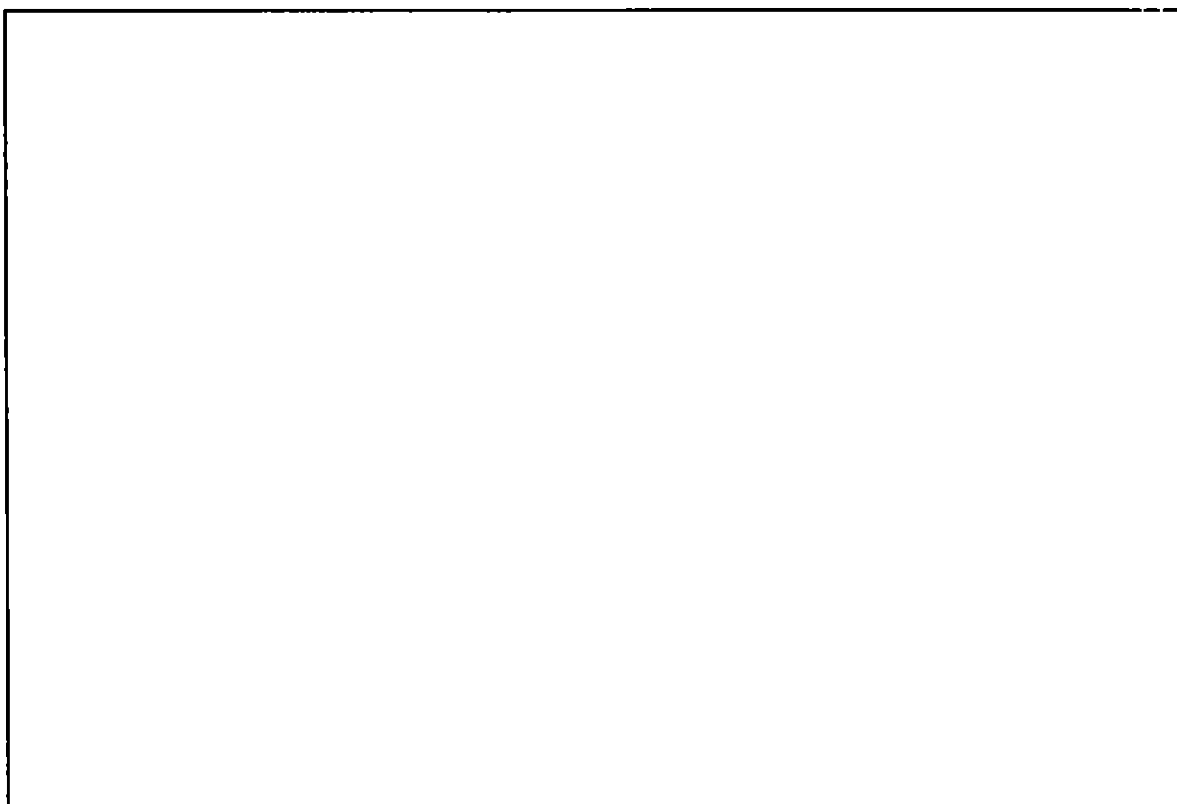
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1)</b><br><input checked="" type="checkbox"/> <b>Patente de invención</b> <input type="checkbox"/> <b>Patente de Modelo de Utilidad</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> <b>Capitulo I</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Capitulo II</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2)</b><br><b>SOLICITANTE</b><br>(71)                                                                                                                         | <b>Nombre</b> LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S A<br><b>Dirección</b> Avenida Mare de Deu de Montserrat 221, E-08026 Barcelona, España<br><b>Nacionalidad o domicilio</b> Barcelona, España<br><b>Lugar de constitución</b> España                                                                                                                                                  |                                     | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>C C <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C E <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>NUMERO _____                   |
|                                                                                                                                                                 | <b>Telefono</b> _____ <b>Fax</b> _____<br><b>E Mail</b> _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>3)</b><br><b>REPRESENTANTE APODERADO</b>                                                                                                                     | <b>Nombre</b> DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN<br><b>Dirección</b> Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá D C<br><b>Teléfono</b> 6181088 <b>Fax</b> 6350824<br><b>E Mail</b> info@clarkemodet.com.co                                                                                                                                                                                  |                                     | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>C C <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C E <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/><br>NUMERO 41 654 882<br>TP 20824 CSJ |
|                                                                                                                                                                 | <b>4)</b><br><b>INVENTOR (ES)</b><br>(72)<br><b>Nombre</b> 1 MERCE VIDAL, Ramon, 2 CODONY SOLER, Xavier, DORDALZUERAS, Alberto<br><b>Dirección</b> 1 C/Casanova 264 4° 1a, E-08021 Barcelona, España, 2 C/Lepanto 71-77 2° 1a, E-08016 Barcelona, España, 3 C/Maladeta 26, 3° 3 a, E-08016 Barcelona, España<br><b>Nacionalidad o Domicilio</b> Todos lo anteriores, Españoles |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>5) PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No PCT/EP2004/008512 Fecha Julio 29, 2004<br>Publicación Internacional No WO2005/013978 A1 Fecha Febrero 17, 2005 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>6) Título (54)</b> DERIVADOS DE 4-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU US COMO MODULADORES DE 5-HT-6                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>7) Clasificación Internacional</b> A61K 31/4045, C07D 209/08, 409/12, 513/04, A61P 3/04, A61K 31/18                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>8) PRIORIDAD</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>33) Pais de Origen</b><br>ESPAÑA | <b>(32) Fecha</b><br>JULIO 30, 2003                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     | <b>(31) Numero de Solicitud</b><br>P200301807                                                                                                                                                    |
| <b>9) Comprobante de pago N°</b> 06-6,524 <b>Fecha</b> Enero 25, 2006                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |
| Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                                                  |

10)

## ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción reivindicación Dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicación Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar 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 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros
  - 1 Reporte internacional de búsqueda
  - 2 Solicitud PCT

## 11) FIGURA CARACTERÍSTICA



## 12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE DILIA RODRÍGUEZ D ALEMAN

FIRMA



C C 41 654 882 de Bogota TP 20824 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario Ver reverso de esta pagina

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion 06087741 00000000 Folios: 170  
Fecha (AMB): 2006-01-27 17:30:52  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 6,524  
FECHA : ENERO 25 DE 2006

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO         | BANCO         | CUENTA      | No PAGO  | FECHA PBO  | Vr PAGO      |
|-------------------|-------------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| CLARKE NOBET Y CO | COLONCONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 49044330 | 25/01/2006 | 7,404,500 00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO    | TOTAL CONCEPTO                   |
|------|-------------|-------------|----------------------------------|
| 1    | 30005-01-01 | SOLICITUDES |                                  |
|      |             | 1           | TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN |
|      |             |             | TOTAL : 463,000 00               |
|      |             |             | 463,000                          |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
17 February 2005 (17 02.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/013978 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup> A61K 31/4045  
C07D 209/08 409/12, 513/04, A61P 3/04

(74) Agent DAVILA BAZ, A., Clark, Modet & Co. C/Goya,  
11 E-28001 Madrid (ES)

(21) International Application Number  
PCT/EP2004/008512

(22) International Filing Date 29 July 2004 (29.07 2004)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data  
P 200301807 / 30 July 2003 (30.07 2003) ES

(71) Applicant (for all designated States except US) LABO-  
RATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. [ES/ES] Av Mare  
de Déu de Montserrat, 221 E-08041 Barcelona (ES).

(72) Inventors, and /

(75) Inventors/Applicants (for US only) MERCE VI-  
DAI, Ramon [ES/ES] C/Casanova 264 4<sup>o</sup> 1a, E-08021  
Barcelona (ES) CODONY SOLER, Xavier [ES/ES]  
C/Lepanto 71 77 2<sup>o</sup> 1a, E-08301 Mataró (ES). DORDAL  
ZUERAS, Alberto [ES/ES] C/Maladeta, 26 3<sup>o</sup> 3a,  
E-08016 Barcelona (ES)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available) 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 HR, HU ID IL, IN IS, JP KE,  
KG KP KR KZ, LC, LK LR, LS LT LU LV MA MD  
MG MK, MN MW, MX MZ, NA NI NO NZ, OM PG  
PH PL, PT RO, RU SC, SD SE, SG SK SL, SY TJ TM  
TN TR TT TZ, UA, UG US, UZ, VC VN YU ZA ZM  
ZW

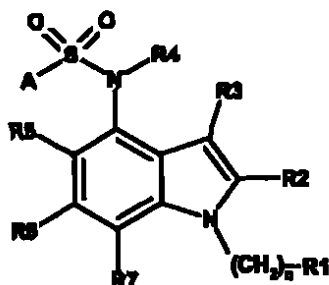
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available). ARIPO (BW GH  
GM KE, LS MW MZ, NA SD SL, SZ, TZ, UG ZM  
ZW), Eurasian (AM AZ, BY KG KZ, MD RU TJ TM),  
European (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK EE, ES, FI,  
FR, GB GR, HU IE, IT LU MC, NL, PL, PT RO SE, SI,  
SK TR), OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ  
GW ML, MR NE, SN TD TG).

Published.

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title INDOL-4 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5 HT 6 AS MODULATORS

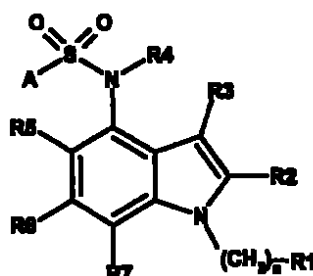


(Ia, Ib, Ic)

(57) Abstract. The present invention refers to new sulfonamide  
derivatives, of general formula (Ia, Ib, Ic), optionally in  
form of one of their stereoisomers, preferably enantiomers  
or diastereomers, their racemate, or in form of a mixture of  
at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers  
or diastereomers, in any mixing ratio, or their salt thereof a  
preferably the corresponding, physiologically acceptable salt  
thereof or corresponding solvate thereof to the processes  
for their preparation, to their application as medicaments in  
human and/or veterinary therapeutics, and to the pharmaceutical  
compositions containing them.

INDOL-4 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT<sub>6</sub> AS  
MODULATORS

5 The present invention refers to new sulfonamide derivatives, of general formula (Ia, Ib, Ic),



(Ia, Ib, Ic)

10 optionally in form of one of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, their racemate, or in form of a mixture of at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or their salts, preferably the corresponding, physiologically acceptable salts, or corresponding solvates, to the processes for their preparation, to their  
15 application as medicaments in human and/or veterinary therapeutics, and to the pharmaceutical compositions containing them

The new compounds of the present invention may be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for preparing medicaments

20

The superfamily of serotonin receptors (5-HT) comprises 7 classes (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>), which cover 14 human subclasses [D Hoyer, et al , *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419] The 5-HT<sub>6</sub> receptor has been the last serotonin receptor identified by molecular cloning in rats [F J Monsma, et al ,  
25 *Mol Pharmacol* , 1993, 43, 320, M Ruat, et al , *Biochem Biophys Res Commun* , 1993, 193, 268] as well as in humans [R Kohen, et al , *J Neurochem* , 1996, 66, 47] The compounds with an affinity for the 5-HT<sub>6</sub>

receptor are useful in treating different disorders of the Central Nervous System and of the Gastrointestinal system, as well as the irritable bowel syndrome. The compounds with an affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor are useful for treating anxiety, depression and cognitive memory disorders [M. Yoshitaka, et al, *Ann NY Acad Sci*, 1998, 861, 244, A. Bourson, et al, *Br J Pharmacol*, 1998, 125, 1562, D C Rogers, et al, *Br J Pharmacol Suppl*, 1999, 127, 22P, A. Bourson, et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274, 173, A.J. Sleight, et al, *Behav Brain Res*, 1996, 73, 245, T.A. Branchek, et al, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40, 319, C. Routledge, et al, *Br J Pharmacol*, 2000, 130, 1606]. It has been shown that the typical and atypical antipsychotics for treating schizophrenia have a high affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptors [B.L. Roth, et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268, 1403, C.E. Glatt, et al, *Mol Med*, 1995, 1, 398, F.J. Mosma, et al, *Mol Pharmacol*, 1993, 43, 320, T. Shinkai, et al, *Am J Med Genet*, 1999, 88, 120]. The compounds with an affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor are useful for treating infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) [W.D. Hirst, et al, *Br J Pharmacol*, 2000, 130, 1597, C. Gérard, et al, *Brain Research*, 1997, 746, 207, M.R. Pranzatelli, *Drugs of Today*, 1997, 33, 379].

Patent application WO 01/32646 discloses sulfonamides derived from bicycles, whereby each of the rings is 6-membered, aromatic or heteroaromatic rings with 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonist activity.

Patent application EP 0 733 628 discloses sulfonamides derived from indole with 5-HT<sub>1F</sub> receptor antagonist activity, useful for the treatment of migraines.

Furthermore, it has been shown that the 5-HT<sub>6</sub> receptor also plays a role in the ingestion of food [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

Eating disorders, particularly obesity, are a serious and increasingly frequent threat for the health of humans from all age groups, since they increase the risk of developing other serious and even mortal diseases, preferably diabetes and coronary artery diseases.

Therefore, an object of the present invention was to provide new compounds, particularly suitable as active substances in medicaments, preferably in medicaments for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease  
5 related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably  
10 irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile  
15 hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

It has been found that the indol-4-yl sulfonamide compounds of general  
20 formulas (Ia, Ib, Ic) described below show an affinity for the 5-HT<sub>6</sub> receptor

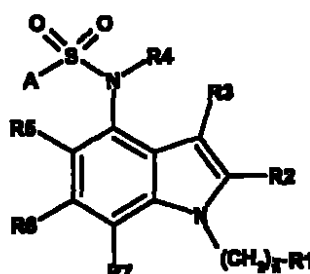
These compounds are therefore suitable for preparing a medicament for preventing and/or treating disorders related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body  
25 weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of  
30 the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple

-4-

Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>2</sub> serotonin receptor in mammals, including man. These compounds are also suitable for the preparation of a medicament for cognitive enhancement.

5

Thus, one aspect of the present invention are compounds of general formula (Ia),



10

(Ia)

wherein

R<sup>1</sup> represents a -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> radical or a saturated or unsaturated, optionally at least  
15 mono-substituted cycloaliphatic radical, which may contain at least one  
heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated  
or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one  
heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring  
system,

20

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, identical or different, each represent hydrogen, halogen,  
nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at  
least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-  
substituted phenyl or heteroaryl radical,

25

R<sup>4</sup> is hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at  
least mono-substituted aliphatic radical,

**R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,**

5

**with the proviso that R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are not hydrogen at the same time, and if one of them, R<sup>8</sup> or R<sup>9</sup>, is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> aliphatic radical, the other one is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic**

10

**radical with at least five carbon atoms, or**

**R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or may be condensed**

15

**with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,**

**A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings,**

20

**and**

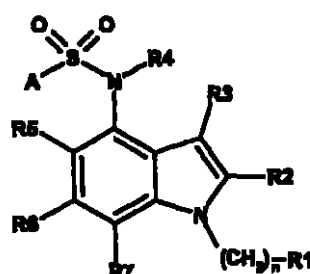
25

**n is 0, 1, 2, 3 or 4,**

**optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof**

30

Another aspect of the present invention are compounds of general formula (Ib)



(Ib)

wherein

$R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

$R^4$  is hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

$R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_{1-4}$  aliphatic radical,

A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings,

-7-

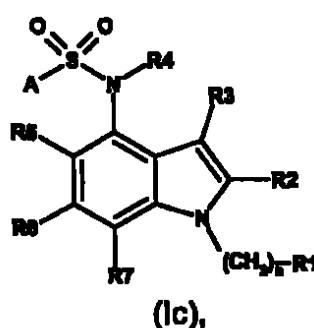
and

n is 0, 1, 2, 3 or 4,

- 5 optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof

10

Yet another aspect of the present invention are compounds of general formula (Ic),



wherein

15

R<sup>1</sup> represents a -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted cycloaliphatic radical, which may contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system,

20

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

25

**R<sup>4</sup> represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,**

**R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,**

**or**

**R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,**

**A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings,**

**and**

**n is 0, 1, 2, 3 or 4,**

**25**

**optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof**

**30**

If one or more of the moieties  $R^2$ - $R^9$  represent a saturated or unsaturated aliphatic radical, that is, an alkyl, alkenyl or alkynyl radical which is substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen, unless otherwise defined, from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine and trifluoromethyl

If  $R^1$  is a saturated or unsaturated, optionally at least one heteroatom as a ring member containing cycloaliphatic radical, which is substituted by one or more substituents and/or is condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which is substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen, unless otherwise defined, from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl, linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkoxy, linear or branched  $C_1$ - $C_8$  perfluoroalkyl, linear or branched  $C_1$ - $C_8$  perfluoroalkoxy and benzyl, preferably from the group consisting of linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl and benzyl

The heteroatoms of said cycloaliphatic radical and/or of said mono- or bicyclic cycloaliphatic ring may, independently from one another, preferably be chosen from the group consisting of nitrogen, sulphur and oxygen, more preferably nitrogen is chosen as a heteroatom

Said cycloaliphatic radical may contain 0, 1, 2 or 3 heteroatoms chosen from the above mentioned group, preferably it contains 0, 1 or 2 heteroatoms chosen from the above mentioned group

If  $R^8$  and  $R^9$  together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one further heteroatom as a ring member and/or which is condensed with a saturated or unsaturated mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may contain at least one heteroatom as a ring member and/or

which is substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen, unless otherwise defined, from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> perfluoroalkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> perfluoroalkoxy and benzyl, preferably from the group consisting of linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl and benzyl

If the heterocyclic ring contains one or more additional heteroatoms, and/or if one or both rings of the mono- or bicyclic ring system contain one or more heteroatoms, these heteroatoms may, independently from one another, preferably be chosen from the group consisting of nitrogen, sulphur and oxygen, more preferably nitrogen is chosen as a heteroatom

Said heterocyclic ring may contain 0, 1, 2 or 3 additional heteroatoms chosen from the above mentioned group, preferably it contains 0 or 1 heteroatoms chosen from the above mentioned group

If A is a mono- or polycyclic aromatic ring system which may be bonded via an alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, halogen, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, -O-phenyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> perfluoroalkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> perfluoroalkoxy, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl, more preferably from the group consisting of halogen, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, -O-phenyl, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl, even more preferably from the group consisting of fluorine, chlorine, -O-phenyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl

If one or more of the rings of the mono- or polycyclic aromatic ring system contain one or more heteroatoms, these heteroatoms – like the heteroatoms of a previously mentioned 5- or 6-membered heteroaryl radical – may preferably be chosen from the group consisting of nitrogen, sulphur and oxygen

If the previously mentioned phenyl radical is itself substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, trifluoromethyl radical, cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical, wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, represent hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl

If the previously mentioned alkylene, alkenylene or alkynylene group is substituted by one or more substituents, each of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, halogen, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkoxy or an optionally at least mono-substituted phenyl radical

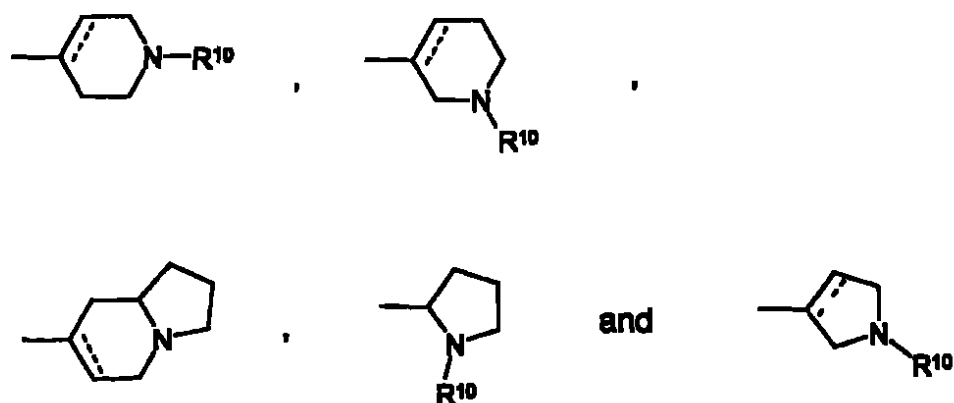
If said phenyl radical is itself substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, trifluoromethyl radical, cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical, wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, represent hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl

If one or more of the substituents R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> represents an alkoxy radical, said radical may have 1 to 6, preferably 1 to 3 carbon atoms

Those skilled in the art understand that the term "condensed" indicates that the condensed rings share more than one atom. The terms "annulated" or "fused" may also be used for this type of bonding.

- 5 Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein  $R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical or a saturated or unsaturated optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered cycloaliphatic radical, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member and which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted  
 10 mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- or 6-membered,

- more preferably  $R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical or a radical chosen from the  
 15 group consisting of



- wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond, and  $R^{10}$  represents hydrogen, a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical and  $R^2$ - $R^9$ , A and n are  
 20 defined as above

Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkynyl radical,

more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

even more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  each represent hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical and  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , A and n are defined as above

Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein  $R^4$  represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkynyl radical

more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

even more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical and  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , A and n are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl radical,

with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$  do not represent hydrogen at the same time, and if one of them,  $R^8$  and  $R^9$ , represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_4$  aliphatic radical, the other one represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted, aliphatic radical with at least five carbon atoms, or

$R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered and  $R^1$ - $R^7$ , A and n are defined as above

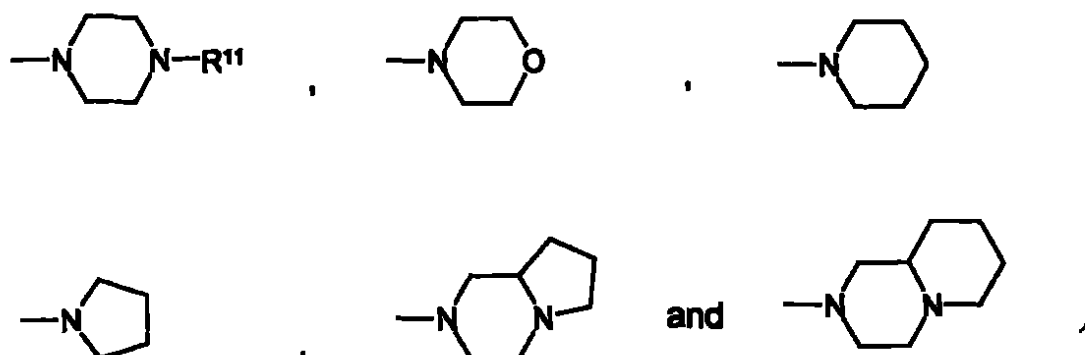
15

Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ia), wherein  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical,

with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$  do not represent hydrogen at the same time, and if one of them,  $R^8$  and  $R^9$ , represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_4$  aliphatic radical, the other one represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted, aliphatic radical with at least five carbon atoms, or

$R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a radical chosen from the group consisting of

-15-



wherein  $R^{11}$ , if present, represents hydrogen, a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical, and  $R^1$ - $R^9$ , A and n are defined as above

5

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

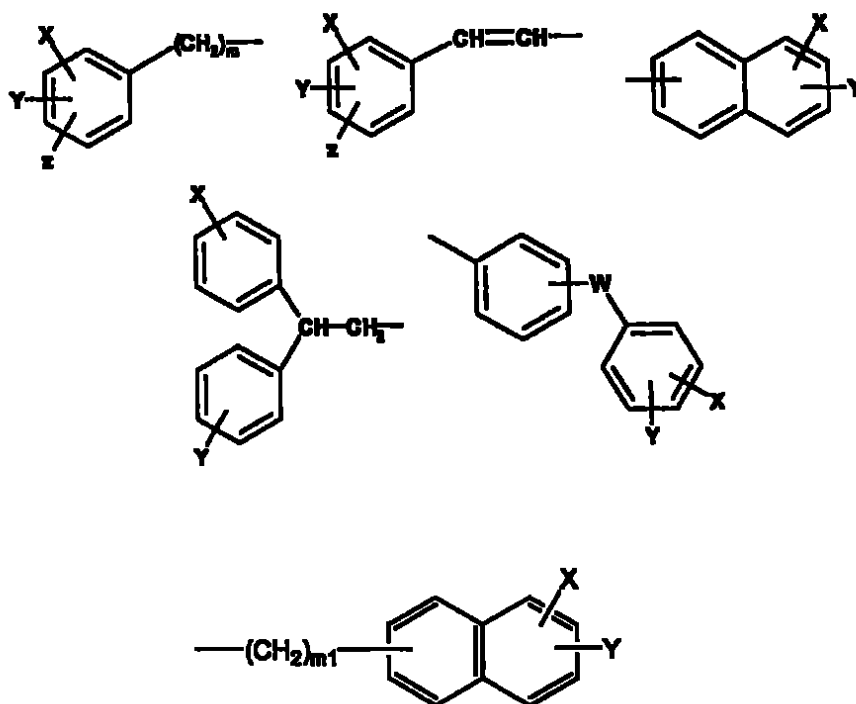
10

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom,

15

or a radical chosen from the group consisting of

-16-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical  
 5 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine,  
 linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl, linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkoxy, linear or  
 branched  $C_1$ - $C_8$  alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -  
 $NR^{12}R^{13}$  radical,

10 wherein  $R^{12}$  and  $R^{13}$ , identical or different, each represent hydrogen or linear or  
 branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a  $CH_2$ , O, S group  
 15 or a  $NR^{14}$  radical,

wherein  $R^{14}$  is hydrogen or a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl,

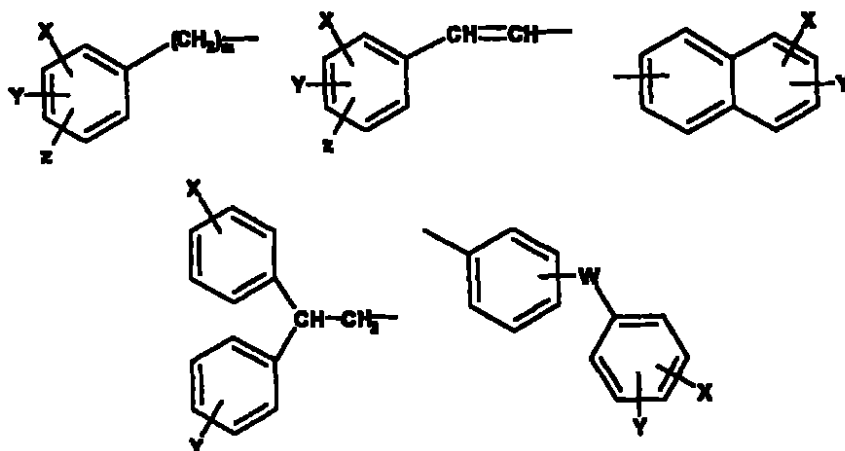
m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m1 is 1 or 2, preferably 2, and  $R^1-R^9$  and n are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted  $C_1-C_6$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  $C_2-C_6$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $C_2-C_6$  alkynylene group, and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

10

more preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom, or a radical chosen from the group consisting of



15

wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched  $C_1-C_6$  alkyl, linear or branched  $C_1-C_6$  alkoxy, linear or branched  $C_1-C_6$  alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -  
NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

20

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched  $C_1-C_6$  alkyl,

-18-

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group or a NR<sup>14</sup> radical,

wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

5

and

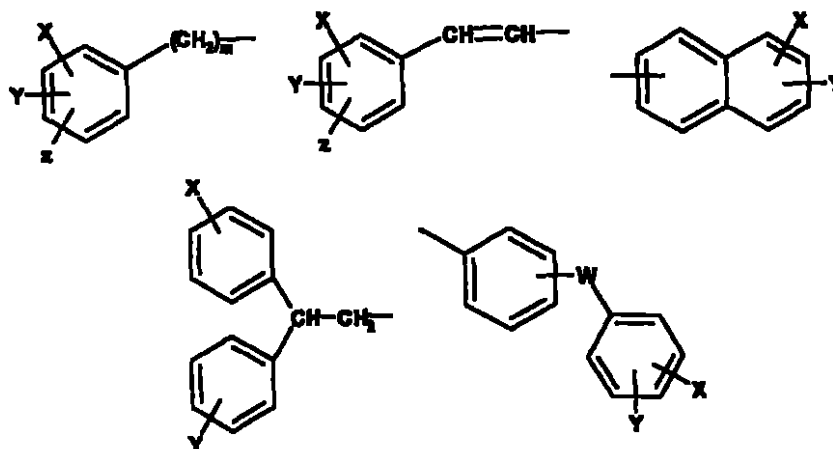
m is 0, 1, 2, 3 or 4

10 and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

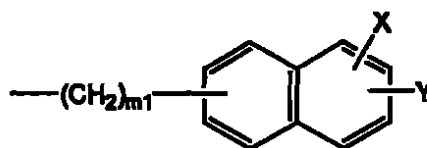
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred,

wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2  
15 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl, phenyl and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C<sub>1-2</sub> alkylene group,

or a radical chosen from the group consisting of



-19-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group or a NR<sup>14</sup> radical,

wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m1 is 1 or 2, preferably 2, and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4, preferably n is 1 or 2, more preferably n is 2 and R<sup>1</sup> to R<sup>9</sup> and A are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup>, identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl radical, or a linear or

-20-

branched, optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl radical,

more preferably R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>7</sup>, identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl radical,

more preferably R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>7</sup> each represent hydrogen or a C<sub>1-2</sub> alkyl radical and R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup>, A and n are defined as above

10 Sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R<sup>4</sup> represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl radical,

15 more preferably that R<sup>4</sup> represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl radical,

even more preferably R<sup>4</sup> represents hydrogen or a C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl radical and R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>-R<sup>8</sup>, A and n are defined as above

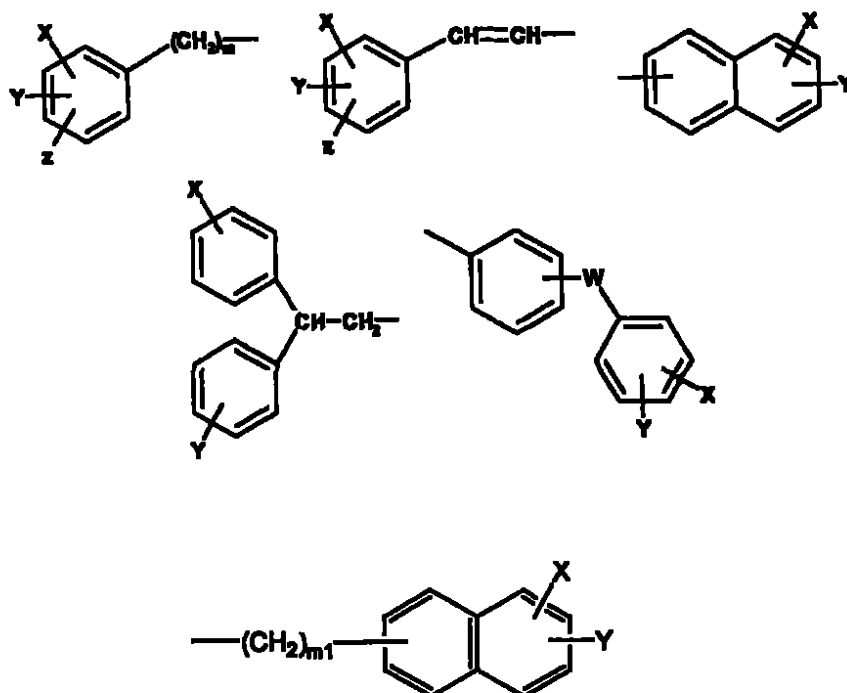
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl radical, and R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A and n are defined as above

Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ib) wherein R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, identical or different, each represent hydrogen or a C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl radical, with the proviso that R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are not hydrogen at the same time, and R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, A and n are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylene group, an optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom,

or a radical chosen from the group consisting of



15

wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -

20

NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

5

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group or a NR<sup>14</sup> radical,

wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

10

m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m1 is 1 or 2, preferably 2, and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

15

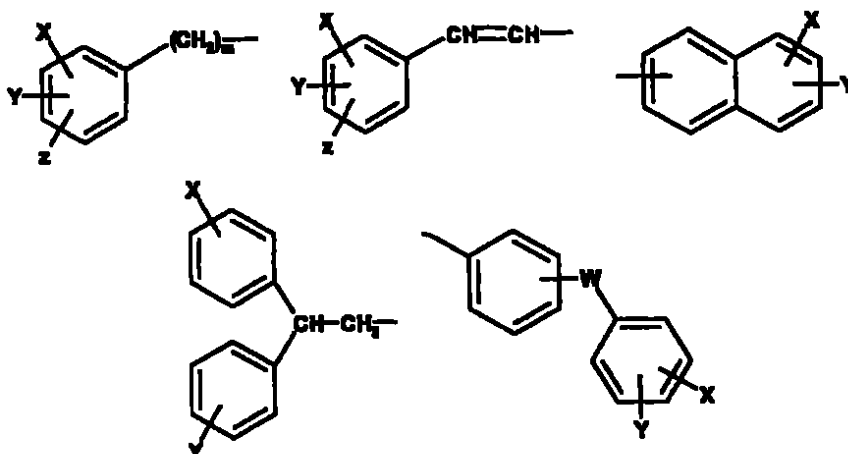
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylene group, an optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynylene group, and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

20

more preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom, or a radical chosen from the group consisting of

25

-23-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group or a NR<sup>14</sup> radical,

wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

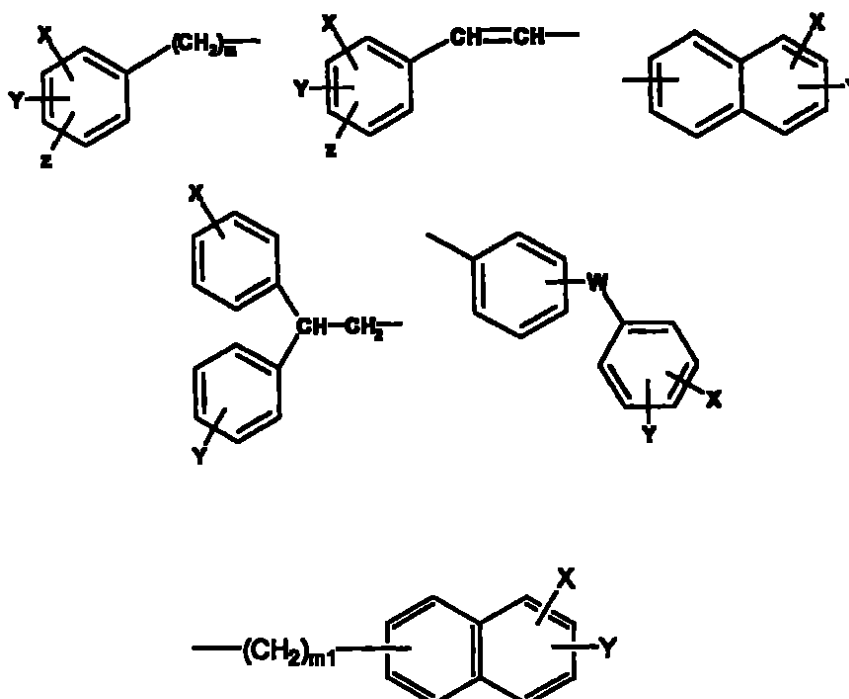
and

m is 0, 1, 2, 3 or 4

and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl, phenyl and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C<sub>1-2</sub> alkylene group,

or a radical chosen from the group consisting of



10

wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

15

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

20

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group

-25-

or a  $\text{NR}^{14}$  radical,

wherein  $\text{R}^{14}$  is hydrogen or a linear or branched  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl,

5 m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m1 is 1 or 2, preferably 2, and  $\text{R}^1\text{-R}^9$  and n are defined as above

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred,

wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4, preferably n is 1 or 2, more preferably n is 2 and  $\text{R}^1$   
10 to  $\text{R}^9$  and A are defined as above

The most preferred compounds of general formula (Ib) are selected from the group consisting of

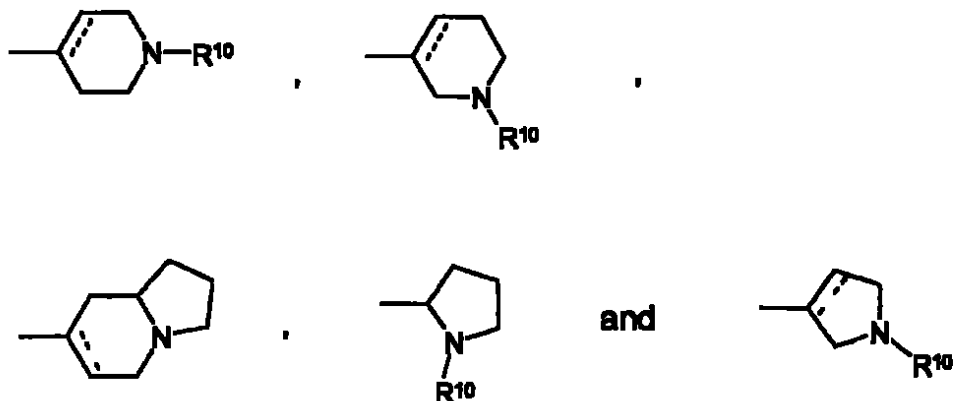
- 15 [1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- 20 [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 25 [5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide,
- [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 30 [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide and

[8] 6-chloro-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

5 and their corresponding salts and solvates

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein  $R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical or a saturated or unsaturated optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered cycloaliphatic radical, which may optionally  
 10 contain at least one heteroatom as a ring member and which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- or 6-membered,

15 more preferably  $R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical or a radical chosen from the group consisting of



wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond, and  
 20  $R^{10}$  represents hydrogen, a linear or branched  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical and  $R^2$ - $R^9$ , A and n are defined as above

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkynyl radical,

more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

10

even more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  each represent hydrogen or a  $C_{1-2}$  alkyl radical and  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , A and n are defined as above

15

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein  $R^4$  represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkynyl radical

20

more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

even more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical and  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , A and n are defined as above

25

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl radical, or  $R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring which

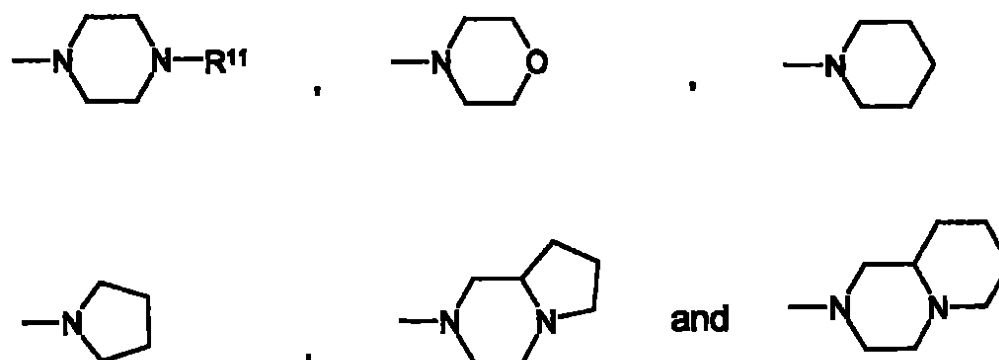
30

may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system  
 5 are 5- 6- or 7-membered and  $R^1$ - $R^7$ , A and n are defined as above

Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ic), wherein  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical, or

10

$R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a radical chosen from the group consisting of



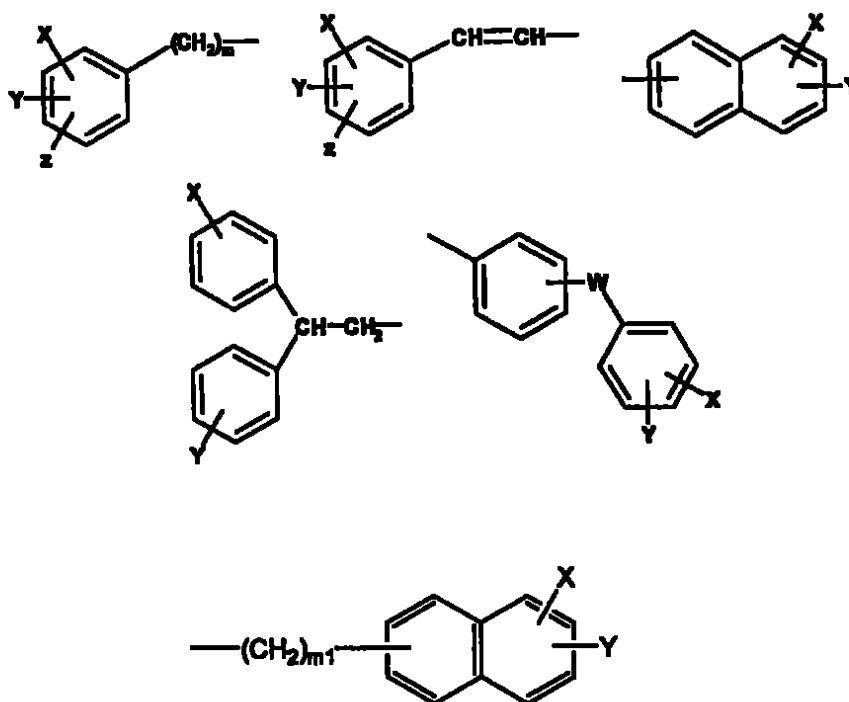
wherein  $R^{11}$ , if present, represents hydrogen, a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical, and  $R^1$ - $R^9$ , A and n are defined as above  
 15

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or  
 20 polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom,

5

or a radical chosen from the group consisting of



- 10 wherein X, Y, Z, Independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

15

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl,

- 20 W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group

or a  $\text{NR}^{14}$  radical,

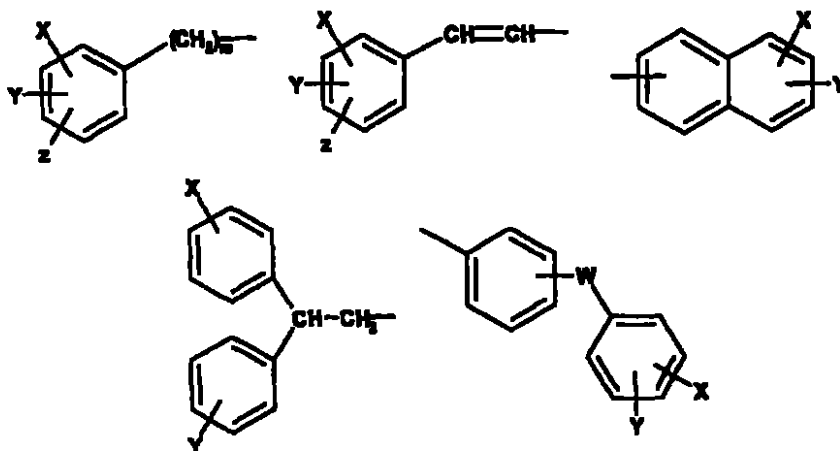
wherein  $\text{R}^{14}$  is hydrogen or a linear or branched  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl,

5  $m$  is 0, 1, 2, 3 or 4 and

$m_1$  is 1 or 2, preferably 2, and  $\text{R}^1\text{-R}^9$  and  $n$  are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are  
 10 preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkynylene group, and/or  
 15 wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

more preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom,  
 20 or a radical chosen from the group consisting of



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, linear or branched  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkoxy, linear or

-31-

branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or  
5 branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group  
or a NR<sup>14</sup> radical,

10 wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

and

m is 0, 1, 2, 3 or 4

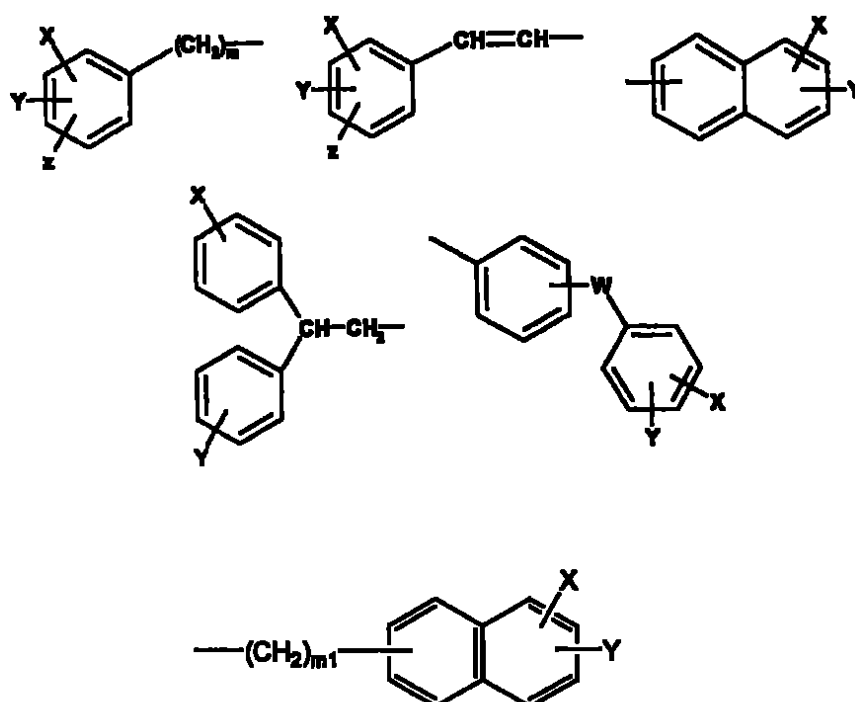
15

and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred,  
wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of  
20 benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2  
or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl, phenyl  
and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C<sub>1-2</sub> alkylene group,

or a radical chosen from the group consisting of

-32-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical  
 5 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine,  
 linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, linear or  
 branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -  
 NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

10 wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or  
 branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group  
 or a NR<sup>14</sup> radical,

15

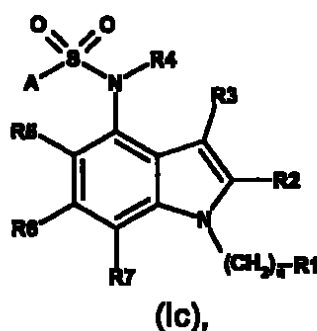
wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

20 m<sub>1</sub> is 1 or 2, preferably 2, and R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> and n are defined as above

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4, preferably n is 1 or 2, more preferably n is 2 and R<sup>1</sup> to R<sup>9</sup> and A are defined as above

- 5 Yet another aspect of the present invention are compounds of general formula (Ic),



wherein

- 10 R<sup>1</sup> represents a -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> radical,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> each represent hydrogen,

R<sup>4</sup> represents hydrogen,

15

R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup>, identical or different, each represent methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, more preferably methyl,

and

20

A represents an aryl or heteroaryl radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl, phenyl and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C<sub>1-2</sub> alkylene group,

25

and

-34-

n is 2,

optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof

The most preferred compounds of general formula (Ic) are selected from the group consisting of

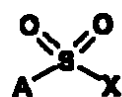
- [1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 15 [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 20 [5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-2-(naphthalene-1-yl)ethanesulfonamide,
- [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 25 [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide and
- [8] 6-chloro-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide
- 30

and their corresponding salts and solvates

The present invention likewise refers to the salts, preferably the  
5 physiologically acceptable salts of the compounds of general formula (Ia) and/or  
(Ib) and/or of general formula (Ic), preferably the addition salts of mineral acids,  
more preferably of hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid,  
sulphuric acid, nitric acid, and the salts of organic acids, more preferably of citric  
acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid or their derivatives, *p*-  
10 toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc

Below, the expression sulfonamide derivatives refers to the general  
formula (I), to one or more compounds of general formula (Ia) and/or to one or  
more compounds of general formula (Ib) and/or to one or more compounds of  
15 general formula (Ic), respectively, and optionally in form of one of their  
stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, their racemate, or in  
form of a mixture of at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers  
or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a  
corresponding physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding  
20 solvate thereof

Another aspect of the present invention consists of a process for  
obtaining the new derivatives of general formula (I), wherein  $R^1$ - $R^9$ ,  $n$  and  $A$   
have the previously indicated meaning, according to which at least one  
25 compound of general formula (II),

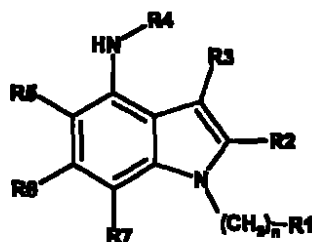


(II)

wherein  $A$  has the previously mentioned meaning, and  $X$  is an acceptable  
leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine, is reacted

-36-

with at least one substituted 4-aminoindole of general formula (III)



(III)

wherein  $R^1$ - $R^7$  and  $n$  have the previously indicated meaning, or one of their  
 5 suitable protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are  
 removed in order to obtain the corresponding sulfonamide derivative of formula  
 (I), which may be purified and/or isolated via conventional methods known in  
 the prior art

10 The reaction between the compounds of general formula (II) and (III) is  
 usually carried out in the presence of an organic reaction medium, preferably in  
 the presence of dialkyl ether, more preferably diethyl ether or a cyclic ether,  
 more preferably tetrahydrofuran or dioxane, an halogenated organic  
 hydrocarbon, more preferably methylene chloride or chloroform, an alcohol,  
 15 more preferably methanol or ethanol, a dipolar aprotic solvent, more preferably  
 acetonitrile, pyridine or dimethylformamide, or any other suitable reaction  
 medium. Naturally, mixtures of at least two of the classes of the mentioned  
 compounds or at least two compounds of one class may also be used

20 The reaction is preferably carried out in the presence of a suitable base,  
 for example, an inorganic base, more preferably alkaline metal hydroxides and  
 alkaline metal carbonates, or in the presence of an organic base, more  
 preferably triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine or pyridine

25 The most suitable reaction temperatures range from 0 °C to room  
 temperature, that is, approximately 25 °C, and the reaction time is preferably  
 from 5 minutes to 24 hours

The resulting sulfonamide derivative of general formula (I) may be purified and/or isolated according to conventional methods known in the prior art

5 Preferably, the sulfonamide derivatives of general formula (I) may be isolated by evaporating the reaction medium, adding water and, if necessary, adjusting the pH so that a solid which may be isolated by filtration is obtained, or the sulfonamide derivatives may be extracted with a water immiscible solvent, preferably chloroform, and be purified by chromatography or  
10 recrystallization of a suitable solvent

The compounds of general formula (II) are commercially available, or they may be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in the literature [E E Gilbert,  
15 Synthesis, 1969, 1, 3] The compounds of general formula (III) may also be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in [Abou-Gharbia, Magid, Patel, Usha, Tokolcs, Joseph, Freed, Meier European Journal of Medicinal Chemistry (1988), 23(4), 373-7] The respective literature descriptions are incorporated by  
20 reference and form part of the disclosure

Another aspect of the present invention consists in a process for preparing the new sulfonamide derivatives of general formula (I), wherein  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , n and A have the previously indicated meaning and  $R^4$  is an alkyl radical,  
25 preferably a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical, by alkylation of a sulfonamide derivative of general formula (I), wherein  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^9$ , n and A have the previously indicated meaning, and  $R^4$  is an hydrogen atom, with an alkyl halogenide or a dialkyl sulfate

30 The alkylation reaction is carried out preferably in the presence of a suitable base, more preferably in the presence of alkaline metal hydroxides and alkaline metal carbonates, metal hydrides, metal alkoxides, even more

preferably sodium methoxide or potassium tert-butoxide, organometallic compounds, even more preferably butyllithium or tert-butyllithium, in the presence of an organic reaction medium, more preferably dialkyl ether, even more preferably diethyl ether, or a cyclic ether, even more preferably  
5 tetrahydrofuran or dioxane, an hydrocarbon, even more preferably toluene, an alcohol, even more preferably methanol or ethanol, a dipolar aprotic solvent, even more preferably acetonitrile, pyridine or dimethylformamide, or any other suitable reaction medium. Naturally, mixtures of at least two of the classes of the mentioned compounds or at least two compounds of one class may also be  
10 used

The most suitable reaction temperatures range from 0 °C to the boiling temperature of the reaction medium, and the reaction times are preferably from 1 to 24 hours

15

Preferably, the resulting sulfonamide derivative of general formula (I) may be isolated by filtration, concentrating the filtrate under reduced pressure, adding water and, if necessary, adjusting the pH so that a solid which may be isolated by filtration is obtained, or the sulfonamide derivatives may be  
20 extracted with a water immiscible solvent, preferably chloroform, and be purified by chromatography or recrystallization of a suitable solvent

The salts, preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of general formula (I), may be prepared by means of conventional  
25 methods known in the prior art, preferably by reaction with a mineral acid, more preferably by reaction with hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulphuric acid or nitric acid, or by reaction with organic acids, more preferably by reaction with citric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid,  
30 camphorsulphonic acid, etc., in a suitable solvent, preferably methanol, ethanol, diethyl ether, ethyl acetate, acetonitrile or acetone, and obtaining the resulting salts by using the usual techniques for the precipitation or crystallization of the

corresponding salts

The preferred physiologically acceptable salts of the sulfonamide derivatives of general formula (I) are the addition salts of mineral acids, more preferably of hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphonic acid, sulphuric acid or nitric acid, and the addition salts of organic acids, more preferably citric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc

The solvates, preferably the physiologically acceptable solvates, more preferably hydrates, of the sulfonamide derivatives of general formula (I) or of the corresponding physiologically acceptable salts, may be prepared by methods known in the prior art

During some of the synthetic sequences described or in the preparation of the suitable reagents used, it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups in some of the molecules used. This may be carried out via the use of conventional protective groups preferably those described in the literature [Protective groups in Organic Chemistry, ed J F W McOmle, Plenum Press, 1973, T W Greene & P G M Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]. The protective groups may be removed in the suitable subsequent stage by methods known in the prior art. The respective literature descriptions are incorporated by reference and form part of the disclosure.

If the sulfonamide derivatives of general formula (I) are obtained in form of a mixture of stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, said mixtures may be separated via standard processes known in the prior art, for example chromatographic methods or crystallization with chiral agents

30

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-4-yl sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably  
5 enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants

This medicament is suitable for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis  
10 and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or  
15 treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's  
20 disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

25 Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-4-yl sulfonamide derivative of general formula (Ia), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding  
30 physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants

This medicament is suitable for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans, more suitable preferably for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-4-yl sulfonamide derivative of general formula (Ib), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants

This medicament is suitable for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans,

more suitable for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-4-yl sulfonamide derivative of general formula (Ic), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants

This medicament is suitable for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

The medicament obtained according to the present invention is particularly suitable for the administration to mammals, including humans. The medicament may preferably be administered to all age groups, namely, children, adolescents and adults

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia,

-44-

cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ia), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in

animals, preferably in mammals, more preferably in humans,

more preferably for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance,  
5 increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome in humans and/or in animals, preferably in mammals,  
10 more preferably in humans

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ib), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its  
15 racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake,  
20 preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel  
25 syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis  
30 or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans,

more preferably the manufacture of a medicament for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans

10 Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of general formula (Ic), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically  
15 acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus),  
20 preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes,  
25 neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT<sub>6</sub> serotonin receptor in humans and/or in  
30 animals, preferably in mammals, more preferably in humans

The preparation of the corresponding pharmaceutical compositions as well as of the formulated medicaments may be carried out via conventional methods known in the prior art, for example, based on the indices of "Pharmaceutics The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M E (ED Churchill Livingstone, Edinburgh (2002)), "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J and Boylan, J C (Eds ), Marcel Dekker, Inc New York (2002), "Modern Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G S and Rhodes C T (Eds ) Marcel Dekker, Inc New York (2002), and "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L , Lieberman H and Kanig J (Eds ), Lea & Febiger, Philadelphia (1986) The respective literature descriptions are incorporated as a reference and are part of this disclosure

The pharmaceutical compositions, as well as the formulated medicaments prepared according to the present invention, may, in addition to at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, comprise other conventional auxiliary substances known in the prior art, preferably excipients, fillers, solvents, diluents, dyes, coating agents, matrix forming agents and/or binders. As the skilled persons in the art also know, the choice of the auxiliary substances and the amounts thereof depend on the intended administration route, for example, rectal, intravenous, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, oral, buccal or topical

Medicaments suitable for oral administration are, for example, tablets, coated tablets, capsules or multiparticulates, preferably granules or pellets, optionally subjected to compression in tablets, filled in capsules or suspended in solutions, suspensions or suitable liquids

Medicaments suitable for parenteral, topical or inhalatory administration may preferably be chosen from the group consisting of solutions, suspensions, quickly reconstitutable dry preparations and also sprays

5 Medicaments suitable for oral or percutaneous use may release the sulfonamide compounds of general formula (I) in a sustained manner, the preparation of these sustained release medicaments generally being known in the prior art.

10 Suitable sustained release forms, as well as the materials and methods for the preparation thereof, are known in the art, for example from the indices of "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, J JI, Hadgraft, J and Roberts, M S (Eds ), Marcel Dekker, Inc , New York (2002), "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D L (Ed ), Marcel  
15 Dekker, Inc New York (2000), "Controlled Drug Delivery", Vol I, Basic Concepts, Bruck, S D (Ed ), CRD Press, Inc , Boca Raton (1983), and by Takada, K and Yoshikawa, H , "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E (Ed ), John Wiley & Sons, Inc , New York (1999), Vol 2, 728-742, Fix, J , "Oral drug delivery, small intestine and colon",  
20 Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E (Ed ), John Wiley & Sons, Inc , New York (1999), Vol 2, 698-728 The respective literature references are incorporated by reference and form part of the disclosure

The medicament of the present invention may also have at least one  
25 enteric coating, which dissolves according to the pH As a result of this coating, the medicament may pass through the stomach without dissolving, and the compounds of general formula I are only released in the intestinal tract The enteric coating preferably dissolves at a pH of between 5 and 7.5 The materials and methods suitable for preparing enteric coatings are also known in the prior  
30 art

Typically, the pharmaceutical compositions and the medicaments comprise from 1 to 60% by weight of one or more sulfonamide derivatives of general formula (I), and from 40 to 99% by weight of one or more excipients

- 5        The drug substance amount to be administered to the patient varies according to the patient's weight, the administration route, the indication and the severity of the disorder. Usually from 1 mg to 2 g of at least one sulfonamide derivative of general formula (I) are administered per patient per day. The total daily dose may be administered to the patient in one or more doses.

## Pharmaceutical Methods

### BINDING TO THE 5HT<sub>6</sub> SEROTONIN RECEPTOR

5 HEK-293 cell membranes expressing the recombinant human 5HT<sub>6</sub> receptor were supplied by Receptor Biology. The receptor concentration in said membranes is 2.18 pmol/mg of protein and the protein concentration is 9.17 mg/ml. The experimental protocol follows the method of B. L. Roth et al. [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley, Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and 5-Hydroxytryptamine-7 Receptors, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403], with slight modifications. The commercial membrane is diluted (1:40 dilution) with the binding buffer: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EDTA (pH 7.4). The radioligand used is [<sup>3</sup>H]-LSD at a concentration of 2.7 nM, the final volume being 200 µl. Incubation begins by adding 100 µl of the membrane suspension (≈ 22.9 µg of membrane protein), and is prolonged for 60 minutes at a temperature of 37°C. Incubation ends by quick filtration in a Harvester Brandel Cell through fiberglass filters of the Schleicher & Schuell GF 3362 trademark, pretreated with a 0.5% polyethylenimine solution. The filters are washed three times with three milliliters of 50 mM Tris HCl buffer, pH 7.4. The filters are transferred to vials and 5 ml of Ecoscint H liquid scintillation cocktail are added to each vial. The vials are left to equilibrate for several hours prior to their counting in a 1414 Wallac Winspectral scintillation counter. The non-specific binding is determined in the presence of 100 µM of serotonin. The assays are carried out in triplicate. The inhibition constants (K<sub>i</sub>, nM) are calculated by non-linear regression analysis using the EBDA/LIGAND program [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220].

25 The respective literature descriptions are incorporated by reference and form part of the disclosure.

### MEASUREMENTS OF FOOD INGESTION (BEHAVIOURAL MODEL)

Male W rats (200-270 g) from Harlan, S.A. are used. The animals are acclimatized to the housings during at least 5 days prior to being subjected to any treatment. During this period, the animals are housed (in groups of five) in translucent cages and have free access to water and food. The animals are housed in individual cages at least 24 hours prior to starting the treatment.

The acute effect of the sulfonamide derivatives of formula (I) used inventively on food ingestion in rats in fasting conditions is then determined as follows.

The rats are kept in fasting conditions for 23 hours in their individual cages. After this period, the rats are orally or intraperitoneally treated with a dose of a composition containing a sulfonamide derivative of general formula (I) or a corresponding composition (vehicle) without said sulfonamide derivative. Immediately after this, the rat is left with pre-weighed food and the accumulated food intake is measured after 1, 2, 4 and 6 hours.

This food ingestion measuring method is also described in publications of Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224, and Turnbull et al., *Diabetes*, Vol. 51, August, 2002. The respective bibliographic descriptions are incorporated as a reference and they form part of the disclosure.

The preparation of new compounds according to the invention is indicated in the following examples. The affinity for the 5HT<sub>6</sub> serotonin receptor, as well as the galenic formulas applicable to the compounds of the invention, is also described. The examples indicated below, given as an illustrative example, should in no way limit the scope of the invention.

## Examples

### 5 Example 1 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide

185.5 mg (0.66 mMol) of 5-chloro-3-methyl-benzo[b] thiophene-2-sulfonyl chloride were added to a solution of 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole in 2 ml of dimethylformamide and 116 mg of N-ethyl-diisopropylamine. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 20 hours. Then it was evaporated to dryness, slightly alkalinized with sodium bicarbonate solution and extracted with chloroform. The organic phase was repeatedly washed with water and saturated solution of sodium bicarbonate, it was separated and dried with anhydrous sodium sulfate. The organic solution was evaporated to dryness and the resulting solid was purified by chromatography, obtaining 111 mg (42%) of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide as a creamy solid.

### 20 Example 2 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-2-sulfonamide

121 mg (51%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 149.5 mg (0.66 mMol) of naphthalene-2-sulfonyl chloride, via the process described in the Example 1, as a creamy solid.

**Example 3 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-1-sulfonamide**

130 mg (55%) of the mentioned compound are obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 149.5 mg (0.66 mMol) of naphthalene-1-sulfonyl chloride, via the process described in the Example 1, as a creamy solid

**Example 4 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide**

107 mg (42%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 169 mg (0.66 mMol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride, via the process described in the Example 1, as a creamy solid

**Example 5 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide**

52 mg (21%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 168 mg (0.66 mMol) of 2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonyl chloride, via the process described in the Example 1, as a yellowish solid

**Example 6 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide**

220 mg (84%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 177 mg (0.66 mMol) of 4-phenoxybenzenesulfonyl chloride, via the process described in the Example 1, as a oil

**Example 7 - Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide**

93 mg (38%) of the mentioned compound are obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 162 mg (0.66 mMol) of 3,5-dichlorobenzenesulfonyl chloride, via the process described in Example 1, as a creamy solid

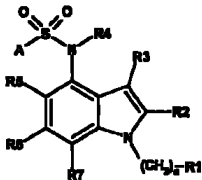
**Example 8 - Preparation of 6-chloro-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide**

100 mg (39%) of the mentioned compound are obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 4-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 170 mg (0.66 mMol) of 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride via the process described in Example 1 as a creamy solid

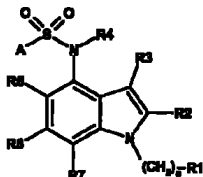
The yields are indicative and no added effort was made to improve them

The melting point and spectroscopic data for identifying some of the compounds of the present invention are indicated in the following table

37

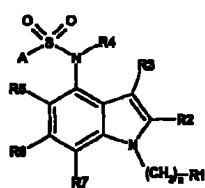


| Ex | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | m p °C  | IR cm <sup>-1</sup>                                                                | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz), δ (solvent)                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 78-80   | 3430, 2951, 1492, 1328, 1156, 1115, 1079, 859, 750, 649, 589                       | 2,10(s, 6H), 2,28(s, 3H), 2.50(m, 2H), 4.14(t, 2H, J=6.3 Hz), 6.43(d, 1H, J=2.0 Hz), 6.92(d, 1H, J=7.5 Hz), 7.00(t, 1H, J=7.7 Hz), 7.17(d, 1H, J=2.2 Hz), 7.25(d, 1H, J=7.5 Hz), 7.49(d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85(s, 1H), 7.99(d, 1H, J=8.5 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> ) |
| 2  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 156-158 | 3448, 2821, 1492, 1314, 1238, 1158, 1127, 1075, 1009, 752, 656, 645, 554, 543, 484 | 2,08(s, 6H), 2,48(m, 2H), 4,10(t, 2H, J=6.6 Hz), 6,58(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,85-6.98(m, 2H); 7,15(d, 1H, J=7,8 Hz), 7.18(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,54-7,68(m, 2Hz), 7,83(dd, 1H, J=8,6 Hz, J=1,8 Hz), 7,94(d, 1H, J=8,1 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> )                         |



| Ex | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | m p °C  | IR cm <sup>-1</sup>                              | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz), δ (solvent)                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 169-172 | 3279, 2943, 1403, 1318, 1162, 1132 1003, 767 745 | 2.08(s, 6H), 2.46(m, 2H), 4.07(t, 2H, J=6.7 Hz), 6.45(d, 1H, J=3.2 Hz), 6.81(d, 1H, J=6.8 Hz), 6.88(t, 1H, J=7.7 Hz), 7.09(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.12(d, 1H, J=3.2 Hz), 7.52(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.70(m, 1H), 8.01(d, 1H, J=8.2 Hz), 8.11(m, 2H), 8.87(d, 1H, J=8.4 Hz) (DMSO-d8) |

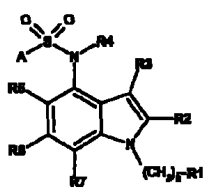
86



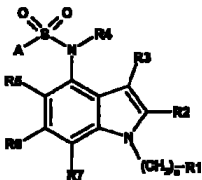
| Ex | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | m p °C  | IR cm <sup>-1</sup>                                              | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz), δ (solvent)                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 137-140 | 3262, 2943<br>1482, 1330,<br>1160, 1096,<br>750 670,<br>590, 531 | 2,10(s, 6H), 2,51(m, 2H), 4,14(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,61(d, 1H, J=3,0 Hz), 6,90(d, 1H J=7 0 Hz), 6,97(t, 1H J=7 8 Hz), 7,19(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,23(d, 1H, J=3,2 Hz), 7,36-7,69(m, 3H), 7,65(d, 2H, J=6,8 Hz), 7 76(AB sys 2H J=8,6 Hz), 7,82(AB sys, 2H, J=8,5 Hz.). (DMSO-d6) |
| 5  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 47-54   | 3430, 3255<br>2941, 2760,<br>1482, 1322,<br>1150, 748            | 2,16(s, 6H), 2,59(m, 2H) 3,35(m 4H), 4,24(t, 2H, J=6,3 Hz), 6,89(m, 1H J=3,1 Hz), 7,05-7,11(m, 2H), 7,22(m, 1H), 7,28-7,38(m, 4H), 7,41(m, 2H), 7,74(d, 1H, J=7,18 Hz); 7,86(d, 1H, J=8,2 Hz) (DMSO-d6)                                                                     |

78

2/5



| Ex | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | m.p. °C | IR cm <sup>-1</sup>                                                | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz), δ (solvent)                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | oil     | 2944, 2776, 1488, 1343, 1244, 1156, 1084, 751, 695                 | 2,12(s, 6H), 2,52(m, 2H), 4,15(t, 2H, J=8,5 Hz) 6,51(d, 1H, J=3,0 Hz) 6,85(d, 1H, J=7,6 Hz), 6,97(m, 3H), 7,03(d, 2H, J=7,6 Hz); 7,20(d, 2H, J=8,1 Hz), 7,24(d, 1H, J=3,2 Hz), 7,42(t, 2H, J=7,9 Hz), 7,70(d, 2H, J=8,9 Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> ) |
| 7  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 113-118 | 3255, 3072, 2935, 1570, 1482, 1340, 1169, 1138, 803, 747, 670, 594 | 2,12(s, 6H), 2,54(t, 2H, J=8,6 Hz), 4,17(t, 2H, J=8,5 Hz); 6,42(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,82(d, 1H, J=7,6 Hz), 7,02(t, 1H, J=8,0 Hz); 7,26-7,30(m, 2H), 7,83(d, 2H, J=1,9 Hz), 7,88(t, 1H, J=1,8 Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> )                              |



| Ex | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | m p °C | IR cm <sup>-1</sup> | <sup>1</sup> H-NMR (300 MHz), δ (solvent)                                                                                                                                                                                         |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|--------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 95-100 |                     | 2,15(s, 6H) 2,56(t, 2H J=8,2 Hz), 4,17(t, 2H, J=8,8 Hz), 6,31(d, 1H, J=2,8 Hz), 6,89(d, 1H, J=7,3 Hz), 7,01(m, 1H), 7,21(d, 1H, J=3,0 Hz) 7,27(d, 1H, 8,0 Hz), 7,49(d 1H, J=4,4 Hz), 7,72(d, 1H, J=4,4 Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> ) |

64

**Pharmaceutical Data**

Binding of the new compounds of general formula (Ia and Ib and Ic) to  
5 the 5-HT<sub>6</sub> receptor was determined as previously described

The binding results for some of the compounds of the present invention  
are indicated in the following table

|    |                |                          |
|----|----------------|--------------------------|
| 10 | <b>Table</b>   |                          |
|    | <b>Example</b> | <b>% Inhibition</b>      |
|    |                | <b>10<sup>-8</sup> M</b> |
|    | 1              | 83.9                     |
|    | 2              | 104.3                    |
| 15 | 3              | 94.8                     |
|    | 4              | 46.6                     |
|    | 5              | 98.1                     |
|    | 6              | 55.8                     |
|    | 7              | 72.3                     |

20

The daily posology in human medicine is comprised between 1 milligram  
and 2 grams of medicinal product which may be administered in one or several  
doses. The compositions are prepared under forms that are compatible with the  
25 administration route used, preferably tablets, coated tablets, capsules,  
suppositories, solutions or suspensions. These compositions are prepared via  
known methods and comprise from 1 to 60% by weight of the drug substance  
(compound of general formula I), and 40 to 99% by weight of the suitable  
pharmaceutical vehicle compatible with the medicament substance and the  
30 physical form of the composition used.

The formula of a tablet containing a product of the invention is provided by way of example

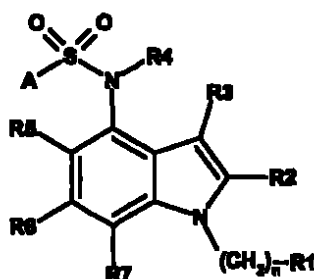
Example of formula per tablet

5

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Example 1                 | 5 mg   |
| Lactose                   | 60 mg  |
| Crystalline cellulose     | 25 mg  |
| Povidone K 90             | 5 mg   |
| 10 Pregelatinized starch  | 3 mg   |
| Colloidal silicon dioxide | 1 mg   |
| Magnesium stearate        | 1 mg   |
| Total weight per tablet   | 100 mg |

**CLAIMS**

1 A sulfonamide compound of general formula (Ia),



(Ia),

wherein

$R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted cycloaliphatic radical, which may contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system,

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

$R^4$  is hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

$R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

5 with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$  are not hydrogen at the same time, and if one of them,  $R^8$  or  $R^9$ , is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_4$  aliphatic radical, the other one is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical with at least five carbon atoms, or

10

$R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,

15

A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings,

20

and

25

n is 0, 1, 2, 3 or 4,

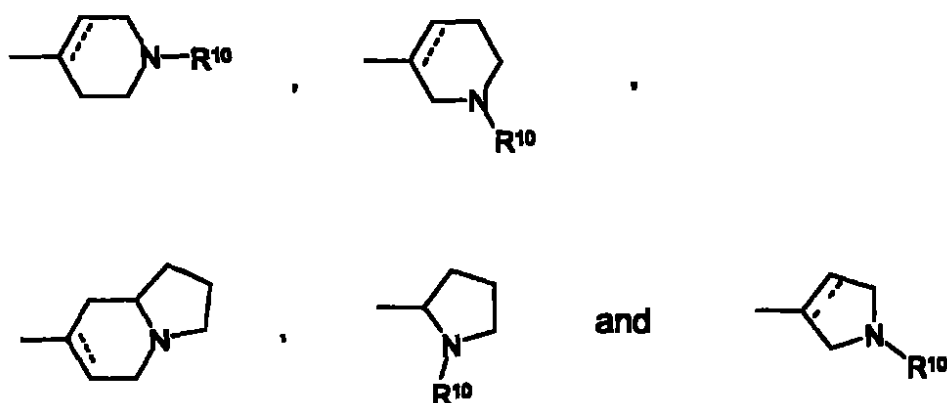
optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof

30

- 2 A compound according to claim 1, characterized in that  $R^1$  represents a -  
 $NR^6R^9$  radical or a saturated or unsaturated optionally at least mono-  
substituted 5- or 6-membered cycloaliphatic radical, which may optionally  
5 contain at least one heteroatom as a ring member and which may be  
condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-  
substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally  
contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of  
the ring system are 5- or 6-membered,

10

preferably  $R^1$  represents a  $-NR^6R^9$  radical or a radical chosen from the  
group consisting of



- 15 wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond,  
and  $R^{10}$  represents hydrogen, a linear or branched  $C_1-C_8$  alkyl radical or  
a benzyl radical, preferably hydrogen or a  $C_1-C_2$  alkyl radical

- 3 A compound according to claim 1 or 2, characterized in that  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  
 $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or  
20 branched, optionally at least mono-substituted  $C_1-C_8$  alkyl radical, a  
linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2-C_8$  alkenyl  
radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2-C_8$   
alkynyl radical,

preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

5

more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  each represent hydrogen

- 4 A compound according to one or more of claims 1 to 3, characterized in that  $R^4$  represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least
- 10 mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_6$  alkynyl radical

15

preferably  $R^4$  represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_6$  alkyl radical,

more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical

20

- 5 A compound according to one or more of claims 1 to 4, characterized in that  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_{10}$  alkynyl radical, or

25

$R^8$  and  $R^9$  together with bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or

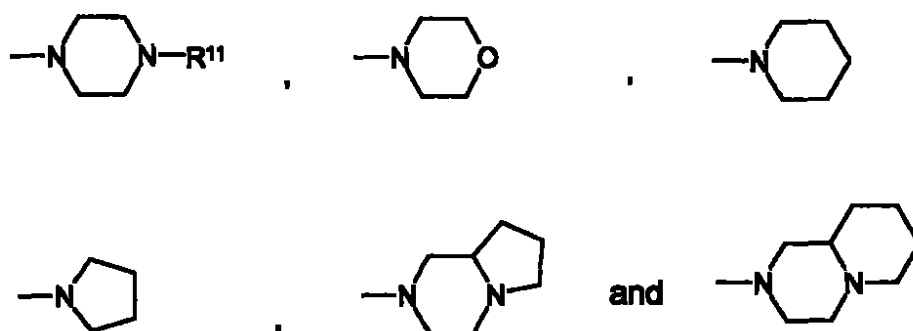
30 unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-

membered

- 6 A compound according to claim 5, characterized in that  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl radical,

or

- 10  $R^8$  and  $R^9$  together with the bridging nitrogen atom form a radical chosen from the group consisting of



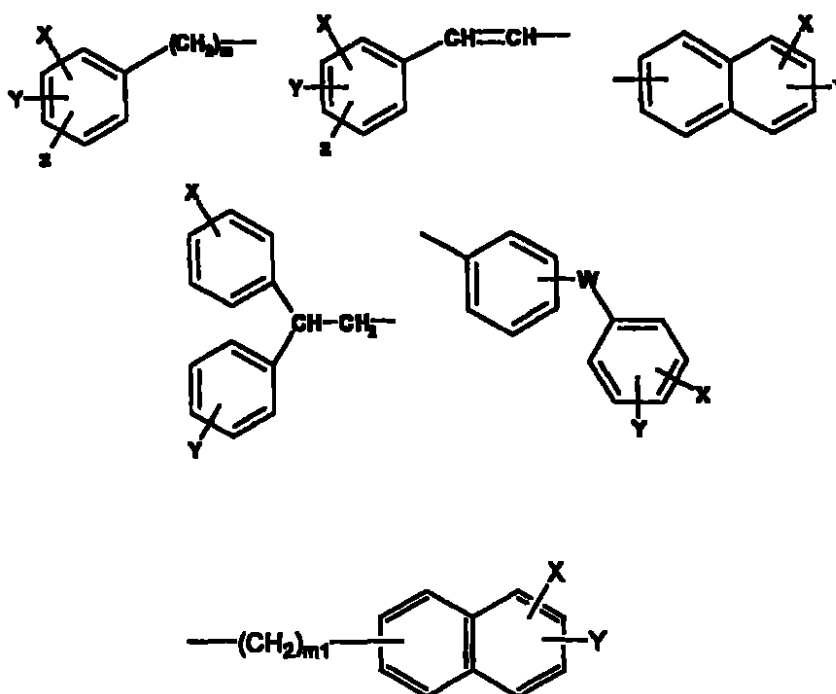
wherein  $R^{11}$ , if present, represents hydrogen, a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a  $C_1$ - $C_2$  alkyl radical

- 15 7 A compound according to one or more of claims 1 to 6, characterized in that A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered and wherein one or more of the rings contain at least one heteroatom,

5

or a radical chosen from the group consisting of



10 wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched  $C_1-C_8$  alkyl, linear or branched  $C_1-C_8$  alkoxy, linear or branched  $C_1-C_8$  alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a  $-NR^{12}R^{13}$  radical,

15

wherein  $R^{12}$  and  $R^{13}$ , identical or different, each represent hydrogen or linear or branched  $C_1-C_8$  alkyl,

20

W represents a single chemical bond between the two rings, a  $CH_2$ , O, S group or a  $NR^{14}$  radical,

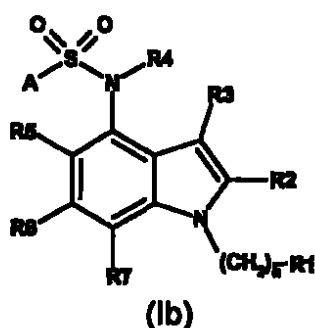
wherein  $R^{14}$  is hydrogen or a linear or branched  $C_1$ - $C_8$  alkyl,

m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

5

m1 is 1 or 2

8 A sulfonamide compound of general formula (Ib),



10

wherein

$R^1$  represents a  $-NR^8R^9$  radical,

15

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

20

$R^4$  is hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

25

$R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_{1-4}$  aliphatic radical,

27

A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings,

and

n is 0, 1, 2, 3 or 4,

optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof

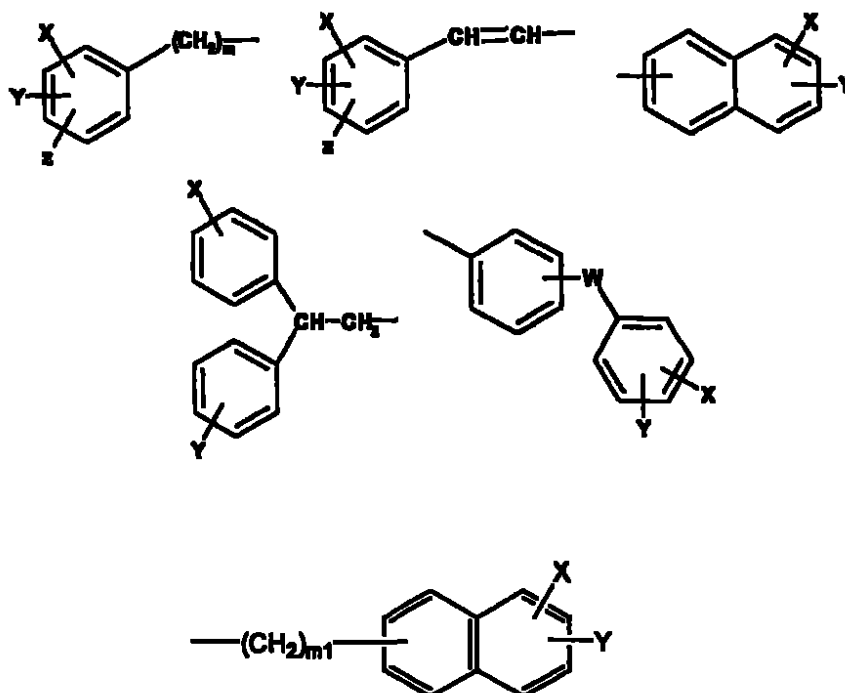
9 A compound according to claim 8, characterized in that  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_2$ - $C_8$  alkynyl radical,

preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1$ - $C_8$  alkyl radical,

more preferably  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  and  $R^7$  each represent hydrogen

- 10 A compound according to claim 8 or 9, characterized in that  $R^4$   
represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-  
substituted  $C_1-C_6$  alkyl radical, a linear or branched, optionally at least  
mono-substituted  $C_2-C_6$  alkenyl radical, a linear or branched, optionally at  
least mono-substituted  $C_2-C_6$  alkynyl radical,  
5 preferably that  $R^4$  represents hydrogen or a linear or branched, optionally  
at least substituted  $C_1-C_6$  alkyl radical,
- 10 more preferably  $R^4$  represents hydrogen or a  $C_1-C_2$  alkyl radical
- 11 A compound according to one or more of claims 8 to 10, characterized in  
that  $R^8$  and  $R^9$ , identical or different, each represent hydrogen or a linear  
or branched, optionally at least mono-substituted  $C_1-C_4$  alkyl radical,  
15 preferably  $R^8$  and  $R^9$  represent hydrogen or a  $C_1-C_2$  alkyl radical,  
with the proviso that  $R^8$  and  $R^9$  are not hydrogen at the same time
- 12 A compound according to one or more of claims 8 to 11, characterized in  
that A represents an optionally at least mono-substituted mono- or  
20 polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-  
membered, which may be bonded via an optionally at least mono-  
substituted  $C_1-C_6$  alkylene group, an optionally at least mono-substituted  
 $C_2-C_6$  alkenylene group or an optionally at least mono-substituted  $C_2-C_6$   
25 alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one  
heteroatom as a ring member,
- preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or  
polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-  
30 membered and wherein one or more of the rings contain at least one  
heteroatom,

or a radical chosen from the group consisting of



5 wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> radical,

10

wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup>, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

15

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH<sub>2</sub>, O, S group or a NR<sup>14</sup> radical,

wherein R<sup>14</sup> is hydrogen or a linear or branched C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl,

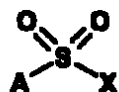
20

m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

m1 is 1 or 2

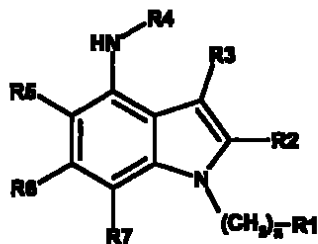
- 13 A compound according to one or more of claims 8 to 12 selected from  
5 the group consisting of
- [1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 10 [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- 15 [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- [5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide,
- 20 [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-4-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide and
- 25 [8] 6-chloro-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-4-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide
- 30 and their corresponding salts and solvates

- 14 A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 - 13, characterized in that a compound of general formula (II), or one of its suitably protected derivatives,



(II)

wherein A has the meaning according to one or more of claims 1 - 13, and X is an acceptable leaving group, preferably a halogen atom, more preferably chlorine is reacted with at least one 4-aminoindole of general formula (III), or one of its suitably protected derivatives,



(III)

wherein  $\text{R}^1\text{-R}^7$  and  $n$  have the meaning according to one or more of claims 1 - 13 to obtain the corresponding sulfonamide and optionally, from the latter, the protective groups may be removed if necessary

- 15 A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 - 13, wherein  $\text{R}^1\text{-R}^3$ ,  $\text{R}^5\text{-R}^7$ ,  $n$  and A have the meaning according to one or more of claims 1 - 13, and  $\text{R}^4$  represents  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, characterized by reacting at least one compound of general formula (Ia) and/or at least one compound of general formula (Ib), wherein  $\text{R}^1\text{-R}^3$ ,  $\text{R}^5\text{-R}^7$ ,  $n$  and A have the meaning according to one or more of claims 1 - 13, and  $\text{R}^4$  represents an hydrogen atom, with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate

- 16 A process for preparing the salts, preferably the physiologically acceptable salts of the compounds of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 - 13, consisting of reacting at least one compound of the general formula (Ia) and/or at least one compound of the general formula (Ib) with a mineral acid or organic acid in a suitable solvent.
- 17 A medicament comprising least one compound according to one or more of claims 1 to 7 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients
- 18 A medicament according to claim 17, for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),
- preferably for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia,

anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome

5

19 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>8</sub> receptor regulation

20 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake

10

21 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite

15

22 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase or reduction of body weight

20 23 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity

24 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia

25

25 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anorexia

30

- 26

The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia
  
- 5

27 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity
  
- 10

28 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders
  
- 15

29 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome
  
- 20

30 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety
  
- 25

31 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression
  
- 32 The use of at least one compound according to one more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bipolar disorders
  
- 30

33 The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cognitive memory disorders

- 34 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of senile dementia processes
- 5
- 35 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Alzheimer's Disease
- 10 36 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Parkinson's Disease
- 15 37 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Huntington's Disease
- 38 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates
- 20
- 39 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Multiple Sclerosis
- 25
- 40 The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of psychosis
- 30

- 41     The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity  
disorder)
- 5
- 42     The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of disorders of the central nervous system
- 10     43     The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of schizophrenia
- 15     44     The use of at least one compound according to one or more of claims 1  
to 7 for the manufacture of a medicament for cognitive enhancement
- 45     A medicament comprising at least one compound according to one or  
more of claims 8 to 13 and optionally one or more pharmacologically  
acceptable excipients
- 20
- 46     A medicament according to claim 45 for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation, for the  
prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food  
intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance,  
increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment  
25 of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin  
dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by  
obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract  
disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive  
enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the  
30 central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar  
disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes,  
neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease,

Parkinson's disease, Huntington's disease and/or multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),

5 preferably for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and  
10 multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder)

47 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for 5-HT<sub>6</sub> receptor regulation

15

48 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake

20 49 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite

50 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase  
25 or reduction of body weight.

51 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity

30

- 52 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia
- 5 53 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anorexia
- 10 54 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia
- 15 55 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of type II diabetes (non-insulin-dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity
- 20 56 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders
- 25 57 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome
- 58 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety
- 30 59 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression

- 60     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of bipolar disorders
- 5     61     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of cognitive memory disorders
- 10    62     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of senile dementia processes
- 15    63     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Alzheimer's Disease
- 20    64     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Parkinson's Disease
- 25    65     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Huntington's Disease
- 30    66     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of Multiple Sclerosis
- 30    67     The use of at least one compound according to one or more of claims 8  
to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or  
treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates

- 68
The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of psychosis
- 5
69 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder)
- 10
70 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system
- 15
71 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of schizophrenia
- 20
72 The use of at least one compound according to one or more of claims 8 to 13 for the manufacture of a medicament for cognitive enhancement

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/008512

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 C07D209/08 C07D409/12 C07D513/04 A61P3/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | WO 03/042175 A (ESTEVE LABOR DR)<br>22 May 2003 (2003-05-22)<br>page 33, line 1 - page 35, line 3, claims,<br>examples                                                                                                                    | 1-72                  |
| Y          | EP 0 815 861 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>7 January 1998 (1998-01-07)<br>compounds of formula (1e)<br>page 14, line 3 - page 15, line 10, claims                                                                                              | 1-72                  |
| Y          | WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD,<br>GILLIG JAMES RONALD (US), HEINZ LAWRENCE<br>JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08)<br>page 102, line 30 - page 116, line 17,<br>claims, examples<br>2,8-10,18,-21,23-,25,28,30,48-50,59,60,67<br>-/- | 1-72                  |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## Special categories of cited documents

- A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E\* earlier document but published on or after the international filing date
- T\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see 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

- I\* 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

12 November 2004

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6516 Patentkanal 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-8240, Tx. 31 881 apo nl,  
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Gavrillu, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008512

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y          | US 3 472 870 A (GOULD BARBARA E ET AL)<br>14 October 1969 (1969-10-14)<br>the whole document                                               | 1-72                  |
| A          | WO 00/46915 A (ERICSSON INC)<br>10 August 2000 (2000-08-10)<br>page 29, line 30 - page 36, line 15,<br>claims, examples 1,4,5,7,9, table 1 | 1-72                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

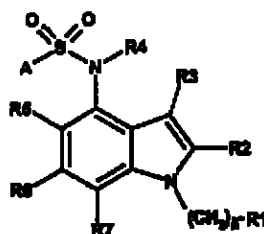
International Application No

PCT/EP2004/008512

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s)     | Publication date         |
|----------------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------|
| WO 03042175                            | A                | 22-05-2003                  | ES 2187300 A1 16-05-2003 |
|                                        |                  | CA 2466965 A1 22-05-2003    |                          |
|                                        |                  | EP 1445252 A1 11-08-2004    |                          |
|                                        |                  | WO 03042175 A1 22-05-2003   |                          |
|                                        |                  | US 2003191124 A1 09-10-2003 |                          |
| EP 0815861                             | A                | 07-01-1998                  | EP 0815861 A1 07-01-1998 |
|                                        |                  | AT 205714 T 15-10-2001      |                          |
|                                        |                  | AU 694696 B2 23-07-1998     |                          |
|                                        |                  | AU 2841697 A 22-01-1998     |                          |
|                                        |                  | BR 9703788 A 17-11-1998     |                          |
|                                        |                  | CA 2209018 A1 28-12-1997    |                          |
|                                        |                  | CN 1170574 A , B 21-01-1998 |                          |
|                                        |                  | CZ 9702002 A3 14-01-1998    |                          |
|                                        |                  | DE 59704640 D1 25-10-2001   |                          |
|                                        |                  | DK 815861 T3 21-01-2002     |                          |
|                                        |                  | ES 2163071 T3 16-01-2002    |                          |
|                                        |                  | HK 1007865 A3 30-04-1999    |                          |
|                                        |                  | HK 1007865 A1 03-05-2002    |                          |
|                                        |                  | HR 970349 A1 30-04-1998     |                          |
|                                        |                  | HU 9701096 A2 01-02-1999    |                          |
|                                        |                  | IL 121141 A 23-12-2001      |                          |
|                                        |                  | JP 3032176 B2 10-04-2000    |                          |
|                                        |                  | JP 10067734 A 10-03-1998    |                          |
|                                        |                  | KR 260480 B1 01-07-2000     |                          |
|                                        |                  | MA 24237 A1 31-12-1997      |                          |
|                                        |                  | NO 972983 A 29-12-1997      |                          |
|                                        |                  | NZ 328146 A 28-10-1999      |                          |
|                                        |                  | PL 320822 A1 05-01-1998     |                          |
|                                        |                  | PT 815861 T 28-02-2002      |                          |
|                                        |                  | RU 2192257 C2 10-11-2002    |                          |
|                                        |                  | SG 77139 A1 19-12-2000      |                          |
|                                        |                  | TR 9700550 A2 21-01-1998    |                          |
|                                        |                  | TW 502013 B 11-09-2002      |                          |
|                                        |                  | US 6030976 A 29-02-2000     |                          |
|                                        |                  | US 5932599 A 03-08-1999     |                          |
|                                        |                  | US 5939451 A 17-08-1999     |                          |
|                                        |                  | ZA 9705561 A 29-12-1997     |                          |
| WO 02060871                            | A                | 08-08-2002                  | BR 0206595 A 13-07-2004  |
|                                        |                  | CA 2433351 A1 08-08-2002    |                          |
|                                        |                  | CN 1489591 T 14-04-2004     |                          |
|                                        |                  | EP 1377580 A2 07-01-2004    |                          |
|                                        |                  | JP 2004526699 T 02-09-2004  |                          |
|                                        |                  | WO 02060871 A2 08-08-2002   |                          |
|                                        |                  | US 2004102481 A1 27-05-2004 |                          |
| US 3472870                             | A                | 14-10-1969                  | DE 1695478 A1 20-01-1972 |
|                                        |                  | FR 6605 M 06-01-1969        |                          |
|                                        |                  | FR 1601070 A 10-08-1970     |                          |
|                                        |                  | GB 1198128 A 08-07-1970     |                          |
| WO 0046915                             | A                | 10-08-2000                  | US 6043706 A 28-03-2000  |
|                                        |                  | AU 2634700 A 25-08-2000     |                          |
|                                        |                  | WO 0046915 A1 10-08-2000    |                          |

**DERIVADOS DE 4-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO**  
**COMO MODULADORES DE 5-HT<sub>6</sub>**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia Ib Ic)



(Ia, Ib Ic)

5 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón de mezcla o sus sales preferiblemente las sales de los mismos fisiológicamente aceptables correspondientes o los solvatos correspondientes de los mismos a los procedimientos para su preparación a su aplicación como medicamentos en medicina humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen

10 Los nuevos compuestos de la presente invención pueden utilizarse en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT<sub>1</sub>-5-HT<sub>7</sub>) que abarcan 14 subclases humanas [D Hoyer, et al, *Neuropharmacology* 1997, 36 419] El receptor 5-HT<sub>6</sub> ha sido el último receptor de serotonina identificado por clonación molecular en ratas [F J Monsma, et al, *Mol Pharmacol*, 1993 43 320 M Ruat et al *Biochem Biophys Res Commun* 1993, 193, 268] así como en humanos [R Kohen, et al *J Neurochem* 1996 66 47] Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del sistema nervioso central y del aparato gastrointestinal así como el síndrome del Intestino irritable Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub> son útiles para el tratamiento de la ansiedad depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M Yoshloka et al *Ann NY Acad Sci*, 1998, 861, 244 A Bourson, et al *Br J Pharmacol* 1998 125, 1562, D C Rogers, et al, *Br J Pharmacol Suppl* 1999 127 22P, A Bourson et al *J Pharmacol Exp Ther*, 1995 274, 173, A J Sleight et al

*Behav Brain Res* 1996 73 245 T A Branchek et al *Annu Rev Pharmacol Toxicol* , 2000, 40, 319, C Routledge, et al *Br J Pharmacol* 2000 130 1606] Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> [B L Roth et al *J Pharmacol Exp Ther* , 1994, 268 1403, C E Glatt, et al , *Mol Med* , 1995, 1 398 F J Mosma, et al , *Mol Pharmacol* 1993 43, 320, T Shinkai et al *Am J Med Genet* 1999 88 120] Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT<sub>2</sub> son utiles para el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención/ trastorno de hiperactividad) [W D HIRSt et al *Br J Pharmacol* 2000 130 1597 C Gérard et al *Brain Research* 1997 746 207 M R Pranzatelli *Drugs of Today* 1997 33 379]

La solicitud de patente WO 01/32846 describe sulfonamidas denvadas de biciclos con 6 miembros en cada uno de los anillos anillos aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>2</sub>

La solicitud de patente EP 0 733 628 describe sulfonamidas derivadas de indol con actividad antagonista del receptor 5-HT<sub>1F</sub> utiles para el tratamiento de las migrañas

Además se ha demostrado que el receptor 5-HT<sub>2</sub> desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology 41 2001 210-219]

Las disfunciones alimentanas, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el nesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales preferiblemente la diabetes y las enfermedades coronarias

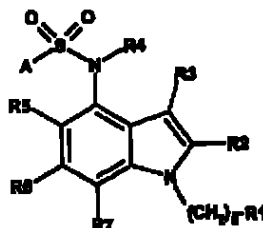
Por consiguiente un objeto de la presente invención era proporcionar nuevos compuestos particularmente adecuados como sustancias activas en medicamentos preferiblemente en medicamentos para la regulación de los receptores 5-HT<sub>2</sub> para la mejora de la cognición para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad pánico, depresión trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memona, procesos de demencia senil

preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención/ trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en humanos y/o en animales preferiblemente en mamíferos más preferiblemente en humanos

Se ha descubierto que los compuestos de 4-Indolilsulfonamida de fórmulas generales (Ia, Ib, Ic) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT<sub>6</sub>

Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes tipo II que sea causada por la obesidad para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad pánico depresión trastornos bipolares, procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple esquizofrenia psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/ trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos Estos compuestos son también particularmente adecuados para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición

De este modo un objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la que

$R^1$  representa un radical  $-NR^2R^3$  o un radical cicloalifático saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno halógeno nitrógeno alcoxí ciano un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido o un radical fenilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido

$R^4$  es hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido

$R^5$  y  $R^6$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido

con la condición de que  $R^5$  y  $R^6$  no sean al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos  $R^5$  y  $R^6$  representa un radical alifático  $C_1-C_4$  lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono o

$R^5$  y  $R^6$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo

A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido que puede unirse a través de un grupo alquileo alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos

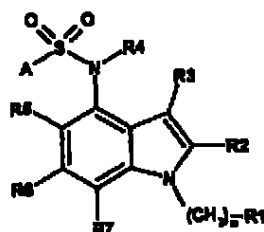
y

n es 0 1 2 3 ó 4

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos

dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón de mezcla o una sal de los mismos preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente de los mismos

- 5 Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (Ib)



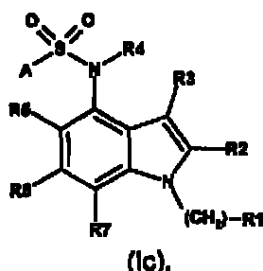
(Ib)

en la que

- 10  $R^1$  representa un radical  $-NR^aR^b$   
 $R^2$   $R^3$   $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^7$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno halógeno nitrógeno alcoxí, ciano un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, o un fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un radical heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido
- 15  $R^4$  es hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido,  
 $R^5$  y  $R^6$ , idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alifático  $C_{1-4}$ , lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido
- 20 A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido que puede unirse a través de un grupo alquileo alquenilo o alquinilo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos
- y
- 25 n es 0 1 2, 3 ó 4
- opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en

cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos

5 Todavía otro aspecto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (Ic)



en la que

$R^1$  representa un radical  $-NR^8R^9$ , o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido que puede contener  
10 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo

$R^2$   $R^3$   $R^5$   $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno  
15 halógeno, nitrógeno, alcoxí, ciano un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o un fenilo opcionalmente al menos monosustituido o un radical heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido

$R^4$  representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o  
20 insaturado opcionalmente al menos monosustituido,

$R^8$  y  $R^9$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido

o

$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al  
25 menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener opcionalmente al menos  
30 un heteroátomo como miembro del anillo

A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenilo o alquinilo opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos

5 y

n es 0 1 2 3 ó 4

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastéromeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastéromeros en cualquier razón de mezcla o una sal de los mismos preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos

15 Si uno o más de los residuos  $R^2$ - $R^9$  representan un radical alifático saturado o insaturado es decir un radical alquilo alqueno o alquino que está sustituido por uno o más sustituyentes a menos que se defina lo contrario cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo fluor cloro, bromo y trifluorometilo

20 Si  $R^1$  es un radical cicloalifático saturado o insaturado que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o está condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes a menos que se defina lo contrario cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo fluor cloro bromo, alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado alcoxi  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado perfluoroalquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, perfluoroalcoxi  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado y bencilo preferiblemente del grupo que consiste en alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado y bencilo

30 Los heteroátomos de dicho radical cicloalifático y/o de dicho sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico pueden seleccionarse independientemente unos de otros preferiblemente del grupo que consiste en nitrógeno azufre y oxígeno se elige más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo

35 Dicho radical cicloalifático puede contener 0 1 2 ó 3 heteroátomos elegidos del grupo mencionado anteriormente preferiblemente contiene 0 1 ó 2 heteroátomos elegidos del grupo mencionado anteriormente

Si R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o el cual está condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo y/o que está sustituido por uno o más sustituyentes a menos que se defina lo contrario cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, fluor, cloro bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y bencilo preferiblemente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado y bencilo

Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos, estos heteroátomos pueden seleccionarse independientemente unos de otros preferiblemente del grupo que consiste en nitrógeno azufre y oxígeno mas preferiblemente se elige el nitrógeno como heteroátomo

Dicho anillo heterocíclico puede contener 0 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales elegidos del grupo mencionado anteriormente preferiblemente contiene 0 ó 1 heteroátomos elegidos del grupo mencionado anteriormente

Si A es un sistema cíclico aromático mono o policíclico, que puede unirse a través de un grupo alquileo alquenileno o alquinileno y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo y/o que puede sustituirse por uno o más sustituyentes cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, -O-fenilo perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 ó 6 miembros más preferiblemente del grupo que consiste en halógeno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, O-fenilo un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 ó 6 miembros incluso más preferiblemente del grupo que consiste en fluor cloro -O-fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, y heteroarilo de 5 ó 6 miembros

Si uno o más de los anillos del sistema cíclico aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos (como los heteroátomos del

radical heteroanillo de 5 ó 6 miembros antes mencionado) pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en nitrógeno azufre y oxígeno

Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes cada uno de los sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en fluor cloro bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, en la que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> idénticos o diferentes representan hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado

Si el grupo alquilenos alquilenos o alquilenos antes mencionado esta sustituido por uno o más sustituyentes cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo halógeno alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido

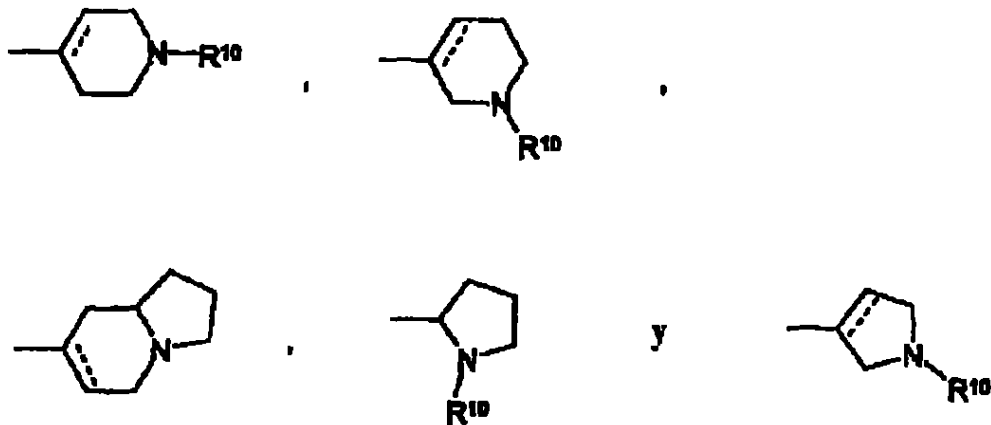
Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en fluor cloro bromo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> en la que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> idénticos o diferentes representan hidrógeno o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado

Si uno o más de los sustituyentes R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan un radical alcoxi dicho radical puede tener de 1 a 6 preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono

Los expertos en la técnica entenderán que el término "condensado" indica que los anillos condensados comparten más de un átomo El término "anulado" o "fusionado" también puede usarse para este tipo de enlace

Se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el cual los anillos del sistema cíclicos tienen 5 ó 6 miembros

más preferiblemente  $R^1$  representa un radical  $-NR^8R^9$  o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y  $R^{10}$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado o un radical bencilo preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^2-R^9$  A y n se definen como anteriormente

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido

más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

incluso más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , A y n se definen como anteriormente

También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que  $R^4$  representa hidrógeno un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alquinilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

incluso más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1-R^3$ ,  $R^5-R^8$ , A y n se definen como anteriormente

Además también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que  $R^8$  y  $R^9$  idénticos o diferentes representan cada uno un radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenilo  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alquinilo  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido con la condición de que  $R^8$  y  $R^9$  no representen al mismo tiempo hidrógeno y si uno de ellos  $R^8$  y  $R^9$ , representa un radical alifático  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono o

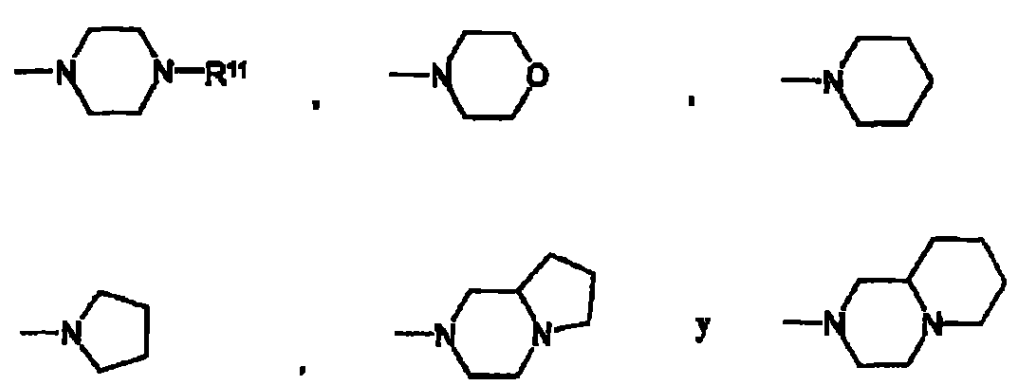
$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el que los anillos del sistema cíclico tienen 5 6 ó 7 miembros y  $R^1-R^7$  A y n se definen como anteriormente

Se prefieren particularmente los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que  $R^8$  y  $R^9$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado

con la condición de que  $R^8$  y  $R^9$  no representen al mismo tiempo hidrógeno y si uno de ellos  $R^8$  y  $R^9$  representa un radical alifático  $C_1-C_4$ , lineal o ramificado saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono o

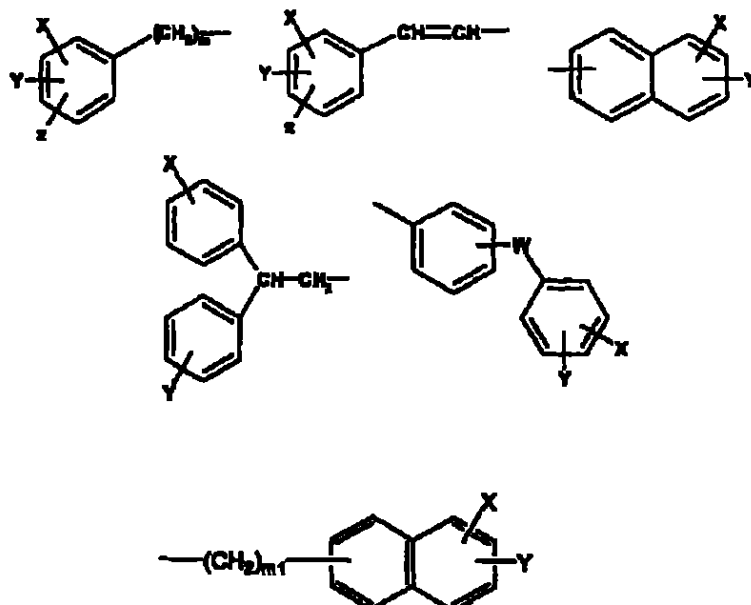
$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en

101



en los que  $R^{11}$  si está presente representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado o un radical bencilo preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1-R^8$  A y n se definen como anteriormente

- 5        Además se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros que puede(n) unirse a través de un grupo alquileo  $C_1-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido un grupo alquenileo  $C_2-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido o
- 10    un grupo alquinileo  $C_2-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo
- preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo
- 15    o un radical seleccionado del grupo que consiste en

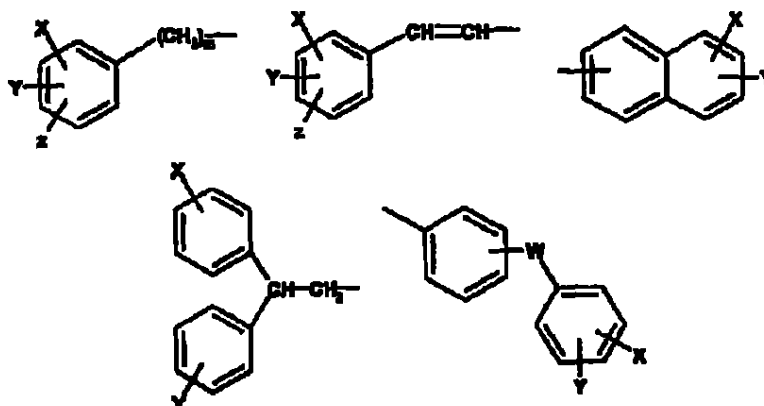


- en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor cloro bromo nitró acetilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

- W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub> O S o un radical NR<sup>14</sup> en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, m es 0 1 2 3 ó 4 m<sub>1</sub> es 1 ó 2 preferiblemente 2 y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> y n se definen como anteriormente

- Además se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros que puede(n) unirse a través de un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido un grupo alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo más preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo,

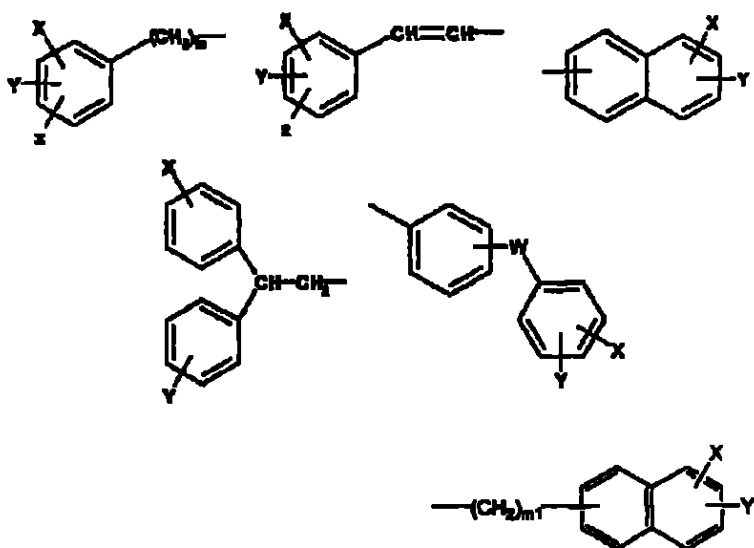
o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X, Y Z independientemente unos de otros representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno fluor, cloro, bromo, nitro acetilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub> O S o un radical NR<sup>14</sup> en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, m es 0 1 2 3 ó 4 y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> y n son como se ha definido anteriormente

Además se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que A representa un radical heteroanilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro metilo fenilo y -O-fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X Y Z independientemente unos de otros, representan cada uno un radical  
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluor cloro bromo nitro acetilo  
5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o  
ramificado, un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>  
en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo  
C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub> O  
10 S o un radical NR<sup>14</sup>  
en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado,  
m es 0 1 2, 3 ó 4  
m1 es 1 ó 2 preferiblemente 2 y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> y n son como se ha definido anteriormente

Además se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (Ia) en la  
15 que n es 0 1 2 3 ó 4 preferiblemente n es 1 2 ó 3 más preferiblemente n es 2 ó 3 y  
R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> y A son como se ha definido anteriormente

Además también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general  
(Ib) en la que R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, representan cada uno  
hidrógeno un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o  
20 ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o  
ramificado opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o  
ramificado opcionalmente al menos monosustituido

más preferiblemente R<sup>2</sup> R<sup>3</sup> R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, representan  
cada uno hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado opcionalmente al  
25 menos monosustituido

más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-2}$  y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  A y n se definen como anteriormente

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que  $R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado  
5 opcionalmente al menos monosustituido un radical alqueno  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alquino  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

más preferiblemente que  $R^4$  represente hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

10 incluso más preferiblemente que  $R^4$  represente hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1-R^3$ ,  $R^5-R^9$  A y n se definen como anteriormente

Además también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que  $R^4$  y  $R^6$ , idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido y R

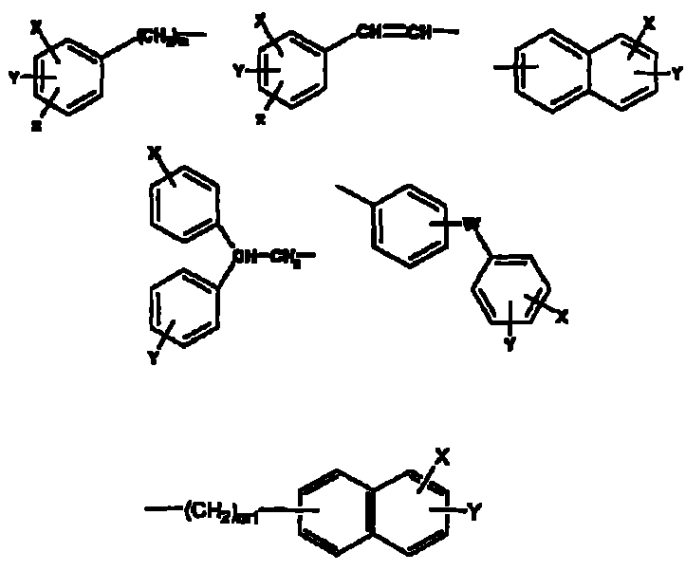
15  $R^7$  A y n se definen como anteriormente

Se prefieren particularmente derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que  $R^6$  y  $R^8$  idénticos o diferentes representan hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  con la condición de que  $R^6$  y  $R^8$  no sean al mismo tiempo hidrógeno y  $R^1-R^7$  A y n se definen como anteriormente

20 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que puede(n) unirse a través de un grupo alqueno  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido un grupo alqueno  $C_2-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido o  
25 un grupo alquino  $C_2-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido y/o en la que (el)los anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo

preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contienen al menos un heteroátomo

30 o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en el que X Y Z cada uno independientemente representan un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno fluor cloro bromo nitro acetilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH<sub>2</sub> O S o un radical NR<sup>14</sup>

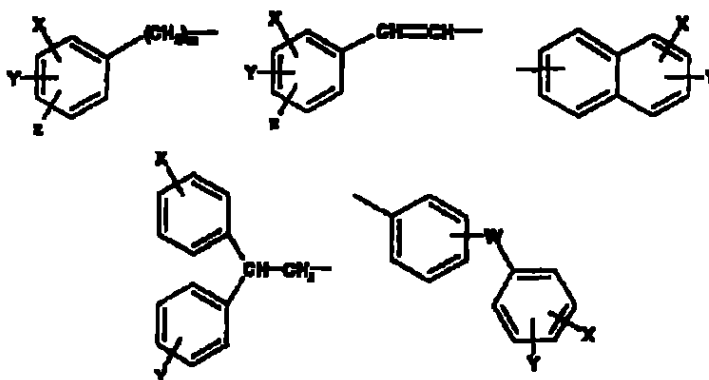
en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado  
m es 0, 1 2 3 ó 4 y

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R<sup>1</sup> - R<sup>8</sup> y n son como se ha definido anteriormente

Ademas, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que A representa un sistema ciclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros que puede(n) unirse a través de un grupo alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido un grupo alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo

más preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor cloro bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH<sub>2</sub> O

10 S o un radical NR<sup>14</sup>

en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

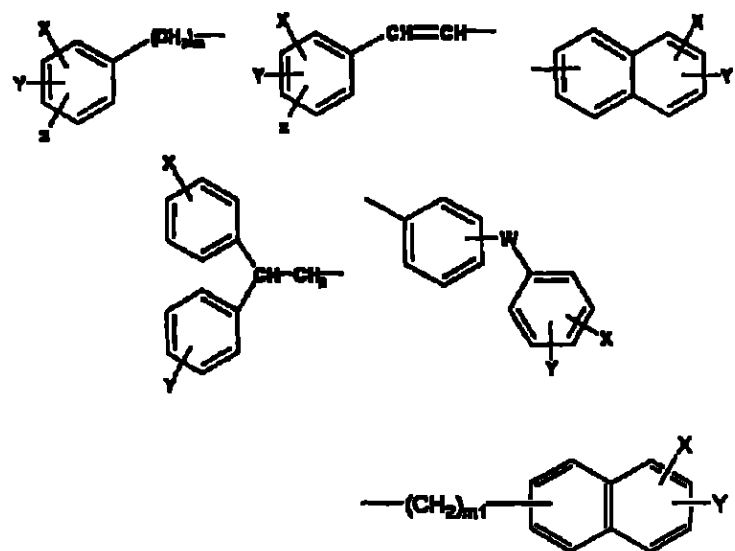
y

m es 0, 1, 2 3 ó 4

y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> y n son como se ha definido anteriormente

15 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que A representa un radical heteroanillo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo benzo[b]tiofenilo benzo[1,2,5]tiadiazolilo tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo fenilo y -O-fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>

20 o un radical seleccionado del grupo que consiste en



- en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representan cada uno un radical  
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo  
5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o  
ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>  
en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado  
W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub> O  
10 S o un radical NR<sup>14</sup>,  
en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado,  
m es 0 1,2 3 ó 4  
m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2,  
y R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup> y n son como se ha definido anteriormente  
15 Además se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (Ib) en la  
que n es 0, 1 2, 3 ó 4, preferiblemente n es 1, 2 ó 3, más preferiblemente n es 2 ó 3 y  
R<sup>1</sup> a R<sup>9</sup> y A son como se ha definido anteriormente  
Los compuestos más prefendos de fórmula general (Ib) se seleccionan del  
grupo que consiste en  
20 [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-  
sulfonamida,  
[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-2-sulfonamida,  
[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-1-sulfonamida,  
[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida,  
25 [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonamida

- [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida
- [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida y
- [8] 6-cloro-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

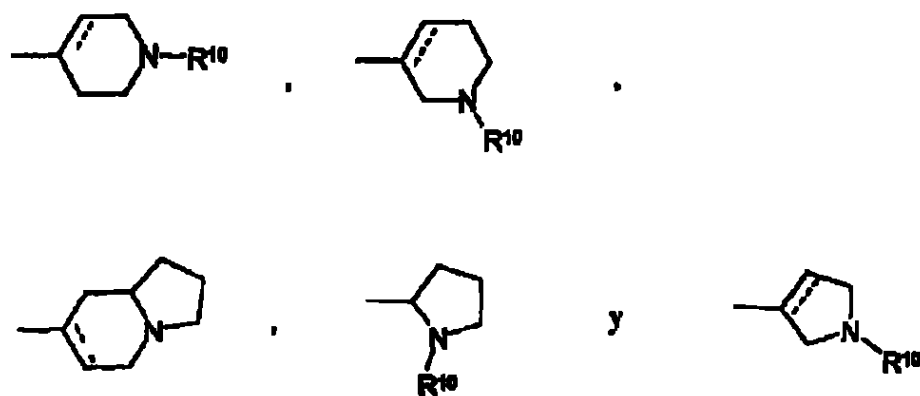
5 y sus correspondientes sales y solvatos

Se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar

10 condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual los anillos del sistema cíclico tienen 5 ó 6 miembros,

más preferiblemente R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o un radical seleccionado

15 del grupo que consiste en



en la que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R<sup>10</sup> representa hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, y R<sup>2</sup>-R<sup>8</sup> A y n se definen como antenormente

20

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o

25 un radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido

más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

5 incluso más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-2}$  y  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , A y n se definen como anteriormente

También se prefieren los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que  $R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenoilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado  
10 opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquinilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

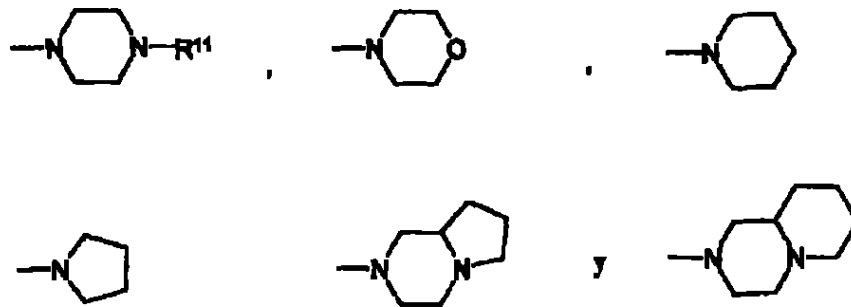
15 incluso más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1-R^3$ ,  $R^5-R^8$ , A y n se definen como anteriormente

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que  $R^8$  y  $R^9$ , idénticos o diferentes, representan cada uno un radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenoilo  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un  
20 radical alquinilo  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o

$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado  
25 o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el que los anillos tienen 5, 6 ó 7 miembros y  $R^1-R^7$ , A y n se definen como anteriormente

Se prefieren particularmente los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que  $R^8$  y  $R^9$ , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un  
30 radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado, o

$R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en

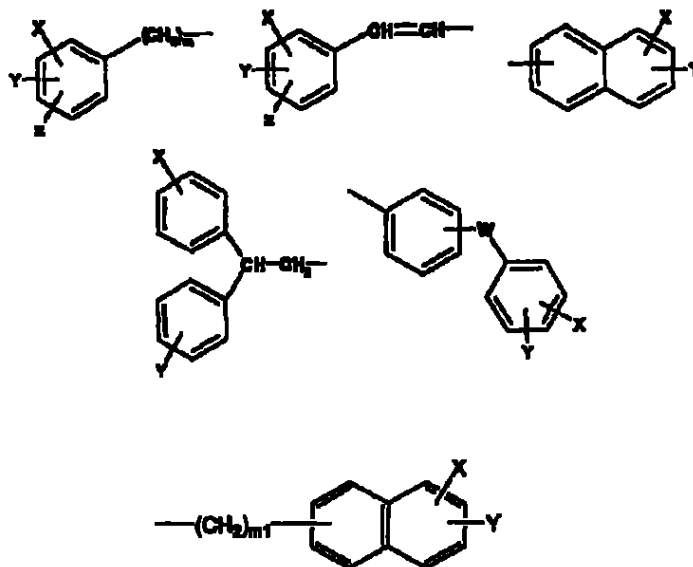


en el que  $R^{11}$ , si está presente representa hidrógeno un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado o un radical bencilo preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo  $C_1-C_2$  y  $R^1-R^9$ , A y n se definen como anteriormente

- 5 Además se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que puede(n) unirse a través de un grupo alquileno  $C_1-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno  $C_2-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido o
- 10 un grupo alquinileno  $C_2-C_8$  opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo

preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo

- 15 o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X Y Z independientemente unos de otros representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno fluor, cloro bromo, nitro acetilo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

5 en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub> O S o un radical NR<sup>14</sup>

en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado

10 m es 0, 1, 2 3 ó 4

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R<sup>1</sup>-R<sup>8</sup> y n se definen como antenormente

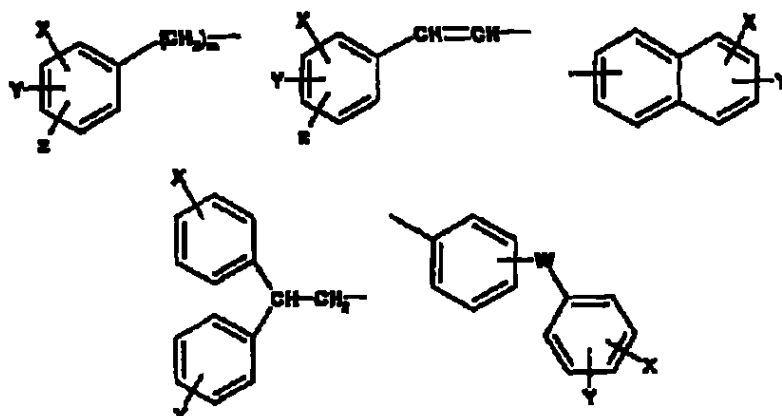
Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros que

15 puede(n) unirse a través de un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido un grupo alquenileo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo

más preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o

20 policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo,

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



25 en los que X, Y Z independientemente unos de otros representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno fluor cloro bromo alquilo C<sub>1</sub> C<sub>8</sub>

lineal o ramificado alcoxi  $C_1-C_8$  lineal o ramificado alquiltio  $C_1-C_8$  lineal o ramificado un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical  $-NR^{12}R^{13}$

en el que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado,

5 W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo  $CH_2$  O S o un radical  $NR^{14}$ ,

en el que  $R^{14}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado,

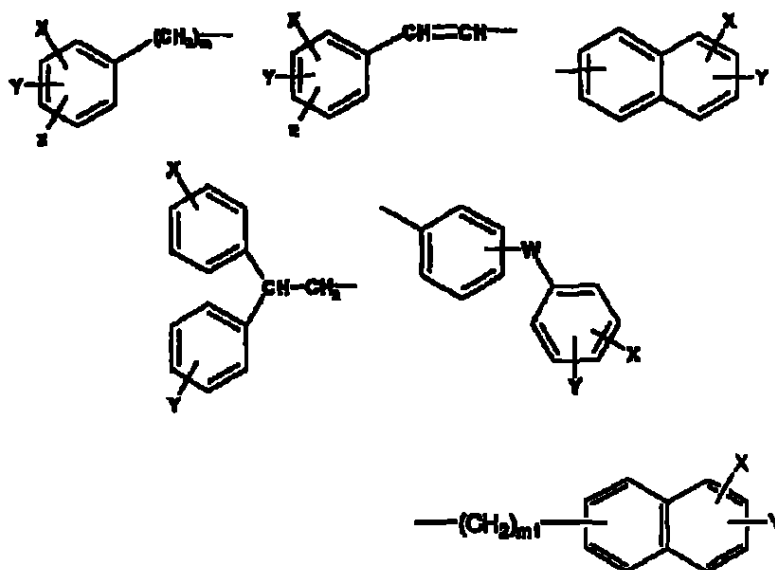
m es 0, 1, 2, 3 ó 4

y  $R^1-R^8$  y n son como se ha definido anteriormente

10 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (lc) en la que A representa un radical heteroanilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, benzo[b]tufenilo benzo[1,2-5]tiazolilo tufenilo e imidazo[2-1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que

15 grupo alquilenos  $C_{1-2}$

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



20 en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluor cloro, bromo, nitro acetilo alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1-C_8$  lineal o ramificado alquiltio  $C_1-C_8$  lineal o ramificado un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical  $-NR^{12}R^{13}$

en el que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado

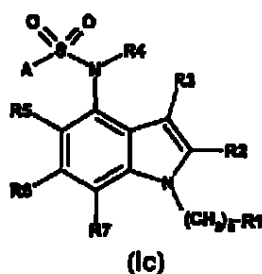
W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo  $\text{CH}_2$  O S o un radical  $\text{NR}^{14}$

en el que  $\text{R}^{14}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_8$  lineal o ramificado  
m es 0, 1 2 3 ó 4

5 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y  $\text{R}^1\text{-R}^9$  y n son como se ha definido anteriormente

Además, se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic) en la que n es 0, 1 2 3 ó 4 preferiblemente n es 1 2 ó 3 más preferiblemente n es 2 ó 3 y  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^9$  y A son como se ha definido anteriormente

10 Todavía otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula general (Ic)



en la que

$\text{R}^1$  representa un radical  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ ,  
15  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^5, \text{R}^6$  y  $\text{R}^7$ , representan cada uno hidrógeno,  
 $\text{R}^4$  representa hidrógeno,  
 $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  idénticos o diferentes, representan cada uno metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo

y

20 A representa un radical anillo o heteroanillo seleccionado del grupo que consiste en fenilo naftilo quinolinilo benzo[b]tiofenilo benzo[1,2,5]tiadiazolilo tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro metilo fenilo y  $-\text{O}$ -fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos  $\text{C}_{1-2}$

25 y

n es 2

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en

cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente de los mismos

Los compuestos más preferidos de fórmula general (Ic) se seleccionan del grupo consistente en

- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
  - [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-2-sulfonamida,
  - [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-1-sulfonamida
  - 10 [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
  - [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonamida
  - [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida
  - [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida y
  - [8] 8-cloro-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-
  - 15 sulfonamida
- y sus sales y solvatos correspondientes

La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), y/o de fórmula general (Ic), en particular las sales de adición de ácidos minerales más

20 preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y las sales de ácidos orgánicos más preferiblemente de ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido camforsulfónico etc

A continuación la expresión derivados de sulfonamidas se refiere a uno o más

25 compuestos de la fórmula general (Ia) y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ib), y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ic) respectivamente y opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en

30 cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos

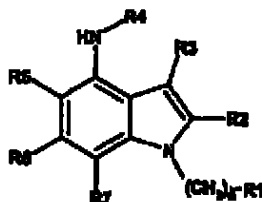
Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de fórmula general (I), en la que  $R^1$ - $R^8$ , n y A

tienen el significado dado anteriormente según el cual al menos un compuesto de fórmula general (II)



(II)

- 5 en la que A tiene el significado dado anteriormente y X es un grupo saliente aceptable preferiblemente un átomo de halógeno más preferiblemente cloro, se hace reaccionar con al menos un 4-aminoindol sustituido de fórmula general (III)



(III)

- 10 en la que R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> y n tienen el significado dado anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, si fuera necesario, se eliminan los grupos protectores para obtener el derivado de sulfonamidas de fórmula (I) correspondiente que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica anterior

- 15 La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico preferiblemente en presencia de un éter de dialquilo, más preferiblemente dietiléter, o un éter cíclico más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano un hidrocarburo orgánico halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, más preferiblemente acetonitrilo pindina o dimetilformamida o cualquier otro medio de reacción adecuado
- 20 Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase

- La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica más preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica más
- 25 preferiblemente trietilamina, N-etildisopropilamina o pindina

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían desde 0°C hasta la temperatura ambiente es decir aproximadamente 25°C y el tiempo de reacción es preferiblemente desde 5 minutos hasta 24 horas

5 El derivado de sulfonamida de fórmula general (I) resultante puede purificarse y/o aislarse de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica anterior

Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y si fuera necesario ajustando el pH para que se obtenga un sólido que puede aislarse por filtración o bien los derivados de sulfonamida pueden extraerse con un disolvente no miscible en agua  
10 preferiblemente cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos estándar conocidos en la técnica anterior por ejemplo por métodos similares a los descritos en la bibliografía [E E Gilbert  
15 Synthesis, 1969, 1, 3] Los compuestos de fórmula general (III) pueden también prepararse según métodos convencionales conocidos en la técnica anterior por ejemplo métodos similares a los descritos en [Abou-Gharbia Magid Patel, Usha Tokolics, Joseph, Freed Meier European Journal of Medicinal Chemistry (1988) 23(4), 373-7] Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como  
20 referencia y forman parte de la descripción

Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en la que  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^8$ , n y A tienen el significado dado anteriormente y  $R^4$  es un radical alquilo preferiblemente un radical alquilo  $C_1$ - $C_6$ , lineal o ramificado, opcionalmente al menos  
25 monosustituido, por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) en la que  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^7$ , n y A tienen el significado dado anteriormente y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada más preferiblemente en presencia de hidróxidos de metales alcalinos y  
30 carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos incluso más preferiblemente metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio compuestos organometálicos incluso más preferiblemente butilítio o terc-butilítio, en presencia de un medio de reacción orgánico más preferiblemente un éter de dialquilo, incluso más preferiblemente dietiléter o un éter cíclico, incluso más preferiblemente  
35 tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, incluso más preferiblemente tolueno un

alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, incluso más preferiblemente acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase

Las temperaturas de reacción más adecuadas varían desde 0°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente desde 1 hasta 24 horas

Preferiblemente, el derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (I) puede aislarse preferiblemente por filtración concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y si fuera necesario, ajustando el pH para que se obtenga un sólido que puede aislarse por filtración, o los derivados de sulfonamida pueden extraerse con un disolvente inmiscible en agua, preferiblemente cloroformo, y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado

Las sales preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en la técnica anterior preferiblemente por reacción con un ácido mineral, más preferiblemente por reacción con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o por reacción con ácidos orgánicos más preferiblemente por reacción con ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico etc., en un disolvente apropiado preferiblemente metanol, etanol, dietiléter, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona y obteniéndose las sales resultantes con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) son las sales de adición de ácidos minerales, más preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfónico, ácido sulfúrico o ácido nítrico y las sales de adición de ácidos orgánicos, más preferiblemente ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.

Los solvatos, preferiblemente los solvatos fisiológicamente aceptables más preferiblemente hidratos de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) o de las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica anterior

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactivos adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales preferiblemente aquellos descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J F W McOmie, Plenum Press 1973, T W Greene & P G M Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el estadio posterior adecuado por métodos conocidos en la técnica anterior. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

Si los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) se obtienen en forma de mezcla de estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos estándar conocidos en la técnica anterior por ejemplo métodos cromatográficos o cristalización con agentes quirales.

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 4-indolilsulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad pánico depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple esquizofrenia, psicosis hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención /

trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos más preferiblemente en humanos

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 4-indolilsulfonamida de fórmula general (Ia), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad pánico, depresión trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos más preferiblemente en humanos

preferiblemente más adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 4-indolilsulfonamida de fórmula general (Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, 5 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub>, para la 10 profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, 15 para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad pánico, depresión, trastornos bipolares trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de 20 Alzheimer, enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos, 25 más adecuado para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple 30 esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad), y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto por al 35 menos un derivado de 4-indolilsulfonamida de fórmula general (Ic) opcionalmente en

forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diasterómeros en cualquier razón de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad pánico depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

El medicamento obtenido según la presente invención es particularmente adecuado para su administración a mamíferos incluido el hombre El medicamento puede administrarse preferiblemente a todos los grupos de edad es decir niños adolescentes y adultos

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la

regulación del apetito, para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia anorexia caquexia o diabetes de tipo (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento

5 de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad pánico depresión, trastornos bipolares trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de

10 Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de

15 sulfonamida de fórmula general (Ia) anterior opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros en cualquier razón de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato

20 correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de

25 tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad pánico, depresión trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la

30 memoria procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más

35 preferiblemente en humanos

más preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia, anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada la ingestión de alimentos preferiblemente para la regulación del apetito para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia anorexia caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT<sub>6</sub> de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos más preferiblemente en humanos,

más preferiblemente la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

- 5 Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ic) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón de mezcla, o una sal
- 10 fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal, para la
- 15 profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso
- 20 central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-
- 25 HT<sub>6</sub> de la serotonina en humanos y/o animales preferiblemente en mamíferos más preferiblemente en humanos

- La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes, así como de los medicamentos formulados puede llevarse a cabo por métodos convencionales conocidos en la técnica anterior por ejemplo a partir de los índices de
- 30 "Pharmaceutics The Science of Dosage Forms", segunda edición Aulton, M E (ED Churchill Livingstone, Edinburgh (2002), "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J y Bolan J C (Eds ) Marcel Dekker, Inc Nueva York (2002), "Modern Pharmaceutics" cuarta edición, Banker G S y Rhodes C T (Eds ) Marcel Dekker, Inc Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of
- 35 Industrial Pharmacy", Lachman L Lieberman H and Kanig J (Eds ) Lea & Febiger

Filadelfia (1986) Las respectivas descripciones de la bibliografía se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados, preparados según la presente invención, puede comprender además de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros en cualquier razón de mezcla o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en la técnica anterior preferiblemente excipientes cargas disolventes diluyentes tintes, agentes de recubrimiento, agentes para formar una matriz y/o aglutinantes Tal y como saben los expertos en la técnica, la elección de las sustancias auxiliares, y de la cantidad de las mismas dependerá de la vía de administración buscada por ejemplo rectal, intravenosa intraperitoneal, intramuscular, intranasal oral bucal o tópica

Los medicamentos adecuados para la administración oral son por ejemplo comprimidos, comprimidos recubiertos cápsulas o multiparticulados, preferiblemente gránulos o grageas sometidos opcionalmente a compresión en comprimidos, cargados en cápsulas o suspendidos en disoluciones, suspensiones o líquidos adecuados

Los medicamentos adecuados para la administración parenteral tópica o inhalada pueden elegirse preferiblemente del grupo consistente en disoluciones suspensiones, preparaciones anhidras de rápida reconstitución y también aerosoles

Los medicamentos adecuados para su uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) de una forma sostenida generalmente se conoce en la técnica anterior la preparación de estos medicamentos de liberación sostenida

Se conocen de la técnica formulaciones de liberación sostenida adecuadas, así como los materiales y métodos para su preparación, por ejemplo, a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology" Rathbone, J JI, Hadgraft J y Roberts, M S (Eds ), Marcel Dekker, Inc , Nueva York (2002), "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology" Wise D L (Ed ), Marcel Dekker Inc Nueva York, (2000), "Controlled Drug Delivery" Vol I, Basic Concepts, Bruck S D (Ed ), CRD Press Inc Boca Raton (1983) y de Takada K and Yoshikawa H "Oral

Drug Delivery" Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E (Ed ), John Wiley & Sons, Inc , Nueva York (1999) Vol 2 728-742, Fix J "Oral drug delivery, small intestine and colon" Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E (Ed ) John Wiley & Sons Inc Nueva York (1999), Vol 2, 698-728 Las referencias bibliográficas respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la descripción

Los medicamentos de la presente invención también pueden tener al menos un recubrimiento entérico, que se disuelve segun el valor de pH Debido a dicho recubrimiento el medicamento puede pasar por el estómago sin disolverse y los compuestos de fórmula general I se liberan sólo en el tracto intestinal El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7.5 También se conocen en la técnica anterior los materiales y métodos adecuados para preparar recubrimientos entéricos

Normalmente, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos comprenden desde un 1 hasta un 60% en peso de uno o más derivados de sulfonamida de fórmula general (I) y desde un 40 hasta un 99% en peso de uno o más excipientes

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del paciente de la vía de administración, la indicación y la gravedad del trastorno Habitualmente, se administran desde 1 mg hasta 2 g de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) por paciente y día La dosis diaria total puede administrarse al paciente en una o más dosis

#### Métodos Farmacéuticos

#### 25 UNIÓN AL RECEPTOR DE LA SEROTONINA 5-HT<sub>2</sub>

La membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT<sub>2</sub> fueron suministradas por Receptor Biology En dichas membranas la concentración de receptor es 2.18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es 9.17 mg/ml El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth et al [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994 268 1403] con ligeras modificaciones Se diluye la membrana comercial (dilución 1:40) con el tampón de unión Tris-HCl 50 mM MgCl<sub>2</sub> 10 mM EDTA 0.5 mM (pH 7.4) El radioligando usado

- es [ $^3\text{H}$ ]-LSD a una concentración de 2.7 nM con un volumen final de 200  $\mu\text{l}$ . Se inicia la incubación añadiendo 100  $\mu\text{l}$  de suspensión de membrana, ( $\approx$  22.9  $\mu\text{g}$  de proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37 °C. Se finaliza la incubación por filtración rápida en un colector de células de Brandel a través de
- 5 filtros de fibra de vidrio de la marca registrada Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una disolución de polietilenimina al 0.5 %. Se lavan los filtros tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7.4. Se transfieren los filtros a viales y se añaden a cada vial 5 ml de la mezcla de centelleo líquido Ecoscint H. Se deja que los viales alcancen el equilibrio durante varias horas antes del recuento con
- 10 un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión no específica en presencia de serotonina 100  $\mu\text{M}$ . Se realizan las pruebas por triplicado. Se calcularon las constantes de inhibición ( $K_i$ , nM) por un análisis de regresión no lineal usando el programa EBDALIGAND descrito en Munson y Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980 107 220.
- 15 Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

#### MEDIDAS DE LA INGESTIÓN DE COMIDA (MODELO DE COMPORTAMIENTO)

- Se usan ratas macho W (200-270 g) obtenidas de Harlan, S.A. Los animales se
- 20 aclimatan a los alojamientos durante al menos 5 días antes de que se sometan a cualquier tratamiento. Durante este periodo los animales se alojan (en grupos de cinco) en jaulas translúcidas, y se les da agua y comida a voluntad. Al menos 24 horas antes de que comience el tratamiento los animales se alojan en jaulas individuales.

- Entonces se determina el efecto agudo de los derivados de sulfonamida de
- 25 fórmula (I) usados de manera inventiva sobre la ingestión de comida en ratas en ayunas según se indica a continuación.

- Las ratas se mantienen en ayunas durante 23 horas en sus jaulas individuales. Después de este periodo, se trata a las ratas vía oral o intraperitoneal con una dosis de una composición que contiene un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) o
- 30 una composición correspondiente (vehículo) sin dicho derivado de sulfonamida. Inmediatamente después de esto se deja a la rata con alimentos pesados previamente y se mide la ingesta de comida acumulada después de 1, 2, 4 y 6 horas.

Este método de medida de la ingestión de comida se describe también en las publicaciones de Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224 y

Turnbull et al *Diabetes*, Vol 51, Agosto 2002 Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción

La preparación de nuevos compuestos según la invención se indica en los siguientes ejemplos Se describe también la afinidad por el receptor de serotonina 5HT<sub>6</sub>, así como las fórmulas galénicas aplicables a los compuestos de la invención Los ejemplos indicados a continuación se dan solamente a modo de ejemplo y no limitan el alcance de la invención

#### Ejemplos

10        Ejemplo 1 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

Se añadieron 185,5 mg (0 66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo a una disolución de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildisopropilamina Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas Después, se evaporó hasta sequedad, se alcalinizó ligeramente con una disolución de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo Se lavó repetidamente la fase orgánica con agua y disolución saturada de bicarbonato de sodio se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro Se evaporó la disolución orgánica hasta sequedad y se purificó el sólido resultante mediante cromatografía obteniendo 111 mg (42%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido cremoso

25        Ejemplo 2 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-2-sulfonamida

Se obtuvieron 121 mg (51%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0 6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 149,5 mg (0 66 mMol) de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido cremoso

30        Ejemplo 3 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-1-sulfonamida

Se obtuvieron 130 mg (55%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0 6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 149 5 mg (0,66 mMol) de

cloruro de naftaleno-1-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido cremoso

5 Ejemplo 4 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida

Se obtuvieron 107 mg (42%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 169 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido cremoso

10

Ejemplo 5 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonamida

Se obtuvieron 52 mg (21%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillento

15

Ejemplo 6 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida

Se obtuvieron 220 mg (84%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1 como un aceite

20

25 Ejemplo 7 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida

Se obtuvieron 93 mg (38%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 162 mg (0,66 mMol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido cremoso

30

Ejemplo 8 - Preparación de 6-cloro-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

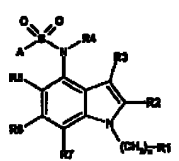
Se obtuvieron 100 mg (39%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 4-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro

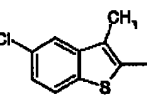
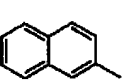
35

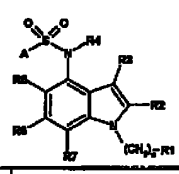
de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido

Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo adicional para mejorarlos

5 El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente



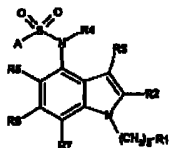
| EJ | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A                                                                                 | p t °C  | IR cm <sup>-1</sup>                                                                | <sup>1</sup> H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |  | 78-80   | 3430, 2951, 1487, 1328, 1158, 1115, 1079, 859, 750, 649, 589                       | 2.10(s, 6H); 2.28(s, 3H); 2.50(m, 2H); 4.14(t, 2H, J=6.3 Hz); 6.43(d, 1H, J=2.0 Hz); 6.92(d, 1H, J=7.5 Hz); 7.00(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.17(d, 1H, J=2.2 Hz); 7.25(d, 1H, J=7.5 Hz); 7.49(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.85(s, 1H); 7.99(d, 1H, J=8.5 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> ) |
| 2  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |  | 158-168 | 3448, 2821, 1482, 1314, 1238, 1158, 1127, 1076, 1009, 762, 668, 646, 554, 543, 484 | 2.08(s, 6H); 2.48(m, 2H); 4.10(t, 2H, J=6.8 Hz); 6.58(d, 1H, J=3.1 Hz); 6.85-6.90(m, 2H); 7.15(d, 1H, J=7.8 Hz); 7.19(d, 1H, J=3.1 Hz); 7.54-7.66(m, 2H); 7.83(dd, 1H, J=8.8 Hz, J=1.8 Hz); 7.94(d, 1H, J=8.1 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> )                          |



| Ej | R <sub>1</sub>                                 | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | p ± °C  | IR cm <sup>-1</sup>                                 | <sup>1</sup> H-RMN(300 MHz), δ(disolvente)                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N <sup>+</sup> | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 168-172 | 3279, 2943, 1403, 1318, 1162, 1132, 1003, 767, 745. | 2.08(s, 6H), 2.48(m, 2H), 4.07(t, 2H, J=8.7 Hz); 6.45(d, 1H, J=8.2 Hz); 6.81(d, 1H, J=6.8 Hz); 6.88(t, 1H, J=7.7 Hz); 7.09(d, 1H, J=8.2 Hz); 7.12(d, 1H, J=3.2 Hz); 7.52(m, 1H), 7.62(m, 1H); 7.70(m, 1H), 8.01(d, 1H, J=8.2 Hz); 8.11(m, 2H), 8.87(d, 1H, J=6.4 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> ) |

4

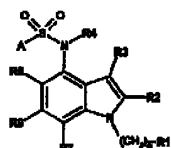
~~133~~



| Ej | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | p t °C  | IR cm <sup>-1</sup>                               | <sup>1</sup> H-RMN(300 MHz), δ (disolvente)                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|---------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 137-140 | 3262 2843, 1482 1330 1180, 1098, 750 670, 590 531 | 2,10(s, 6H); 2,51(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=8,8 Hz); 6,61(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,90(d, 1H, J=7,0 Hz); 6,97(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,19(d, 1H, J=7,8 Hz); 7,23(d, 1H, J=9,2 Hz); 7,36-7,69(m, 3H); 7,66(d, 2H, J=6,8 Hz); 7,76(AB sys, 2H, J=8,8 Hz); 7,82(AB sys, 2H, J=8,5 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> ) |
| 5  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 47-54   | 3430 3255 2841, 2780, 1482, 1322, 1150 748        | 2,10(s, 6H); 2,59(m, 2H); 3,36(m, 4H); 4,24(t, 2H, J=6,3 Hz); 6,89(m, 1H, J=3,1 Hz); 7,05-7,11(m, 2H); 7,22(m, 1H); 7,28-7,38(m, 4H); 7,41(m, 2H); 7,74(d, 1H, J=7,18 Hz); 7,88(d, 1H, J=8,2 Hz). (DMSO-d <sub>6</sub> )                                                                    |

45

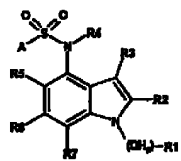
734



| Ej | R1                                 | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | R7 | n | A | p ± °C  | IR cm <sup>-1</sup>                                            | <sup>1</sup> H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H  | H  | H  | H  | H  | H  | 2 |   | acetate | 2944, 2776, 1488, 1343, 1244 1158 1084, 751, 695               | 2.12(s, 6H); 2.52(m, 2H); 4.15(t, 2H, J=8.5 Hz); 6.51(d, 1H, J=3.0 Hz); 6.85(d, 1H, J=7.8 Hz); 6.97(m, 3H); 7.03(d, 2H, J=7.8 Hz); 7.20(d, 2H, J=8.1 Hz); 7.24(d, 1H, J=3.2 Hz); 7.42(t, 2H, J=7.9 Hz); 7.70(d, 2H, J=8.9 Hz). (DMSO-d6) |
| 7  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N- | H  | H  | H  | H  | H  | H  | 2 |   | 113-118 | 3285 3072, 2895, 1570, 1492 1340 1168, 1138, 803, 747 570, 594 | 2.12(s, 6H); 2.54(t, 2H, J=8.8); 4.17(t, 2H, J=8.6 Hz); 6.42(d, 1H, J=3.1 Hz); 6.82(d, 1H, J=7.6 Hz); 7.02(t, 1H, J=8.0 Hz); 7.28-7.30(m, 2H) 7.53(d, 2H, J=1.9 Hz); 7.86(t, 1H, J=1.8 Hz). (DMSO-d6)                                    |

46

135



| Ej | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | R <sub>5</sub> | R <sub>6</sub> | R <sub>7</sub> | n | A | p t °C | IR cm <sup>-1</sup> | <sup>1</sup> H-RMN(300 MHz) δ(solvente)                                                                                                                                                                                               |
|----|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|---|--------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N- | H              | H              | H              | H              | H              | H              | 2 |   | 95-100 |                     | 2.15(s, 3H), 2.58(t, 2H, J=6.2 Hz), 4.17(t, 2H, J=6.8 Hz), 6.31(d, 1H, J=2.8 Hz), 6.89(d, 1H, J=7.3 Hz), 7.01(m, 1H), 7.21(d, 1H, J=3.0 Hz), 7.27(d, 1H, 8.0 Hz), 7.48(d, 1H, J=4.4 Hz), 7.72(d, 1H, J=4.4 Hz) (DMSO-d <sub>6</sub> ) |

47

**Datos farmacéuticos**

La unión de los nuevos compuestos de fórmula general (Ia), (Ib) y (Ic) al receptor 5-HT<sub>6</sub> se determinó como se describe anteriormente

Los resultados de unión para algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente

| Tabla   |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| Ejemplo | % de Inhibición<br>10 <sup>-6</sup> M |
| 1       | 83,9                                  |
| 2       | 104,3                                 |
| 3       | 94,8                                  |
| 4       | 46,6                                  |
| 5       | 98,1                                  |
| 6       | 55,8                                  |
| 7       | 72,3                                  |

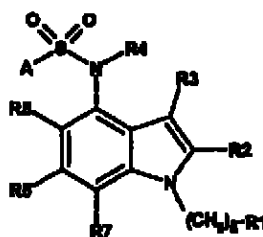
La posología diana en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto medicinal que puede ser administrada en una o varias dosis. Las composiciones se preparan en formas compatibles con la vía de administración utilizada, preferentemente comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones se preparan mediante métodos conocidos y comprenden desde el 1 hasta el 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y desde el 40 hasta el 99% en peso de vehículo farmacéutico adecuado compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada.

A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

| Ejemplo de fórmula por comprimido |                            |       |
|-----------------------------------|----------------------------|-------|
| 20                                | Ejemplo 1                  | 5 mg  |
|                                   | Lactosa                    | 60 mg |
|                                   | Celulosa cristalina        | 25 mg |
|                                   | Povidona K 90              | 5 mg  |
|                                   | Almidón pregelatinizado    | 3 mg  |
| 25                                | Dióxido de sílice coloidal | 1 mg  |

49

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Estearato de magnesio     | 1 mg   |
| Peso total por comprimido | 100 mg |

**REIVINDICACIONES****1 Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ia)****(Ia),**

en la que

- 5 **R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro**
- 10 **del anillo**

- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno halógeno nitro, alcoxi, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un radical heteroanillo opcionalmente al menos**
- 15 **monosustituido**

**R<sup>4</sup> es hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido**

- R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido,**
- 20 **monosustituido,**

- con la condición, de que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> no sean al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup>, es un radical alifático C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro sea un radical alifático lineal o ramificado saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con**
- 25 **al menos cinco átomos de carbono, o**

**R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o**

insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

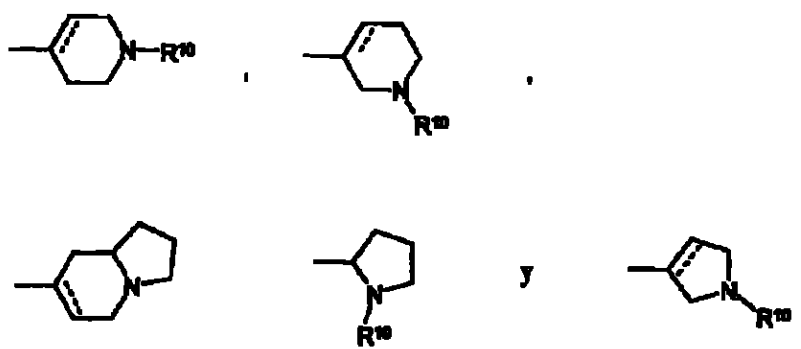
A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos

y  
n es 0 1 2, 3 ó 4

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos

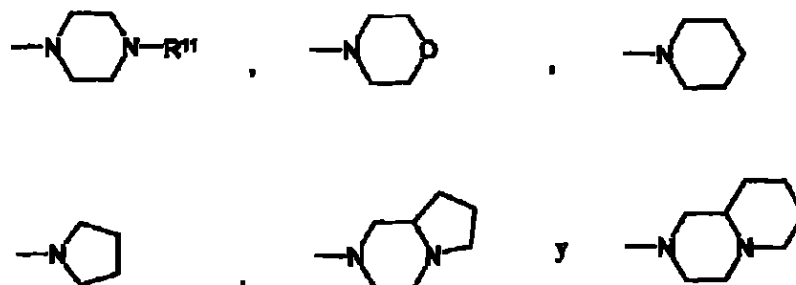
2 Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual los anillos del sistema cíclico tienen 5 ó 6 miembros

preferiblemente R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o un radical seleccionado del grupo que consiste en



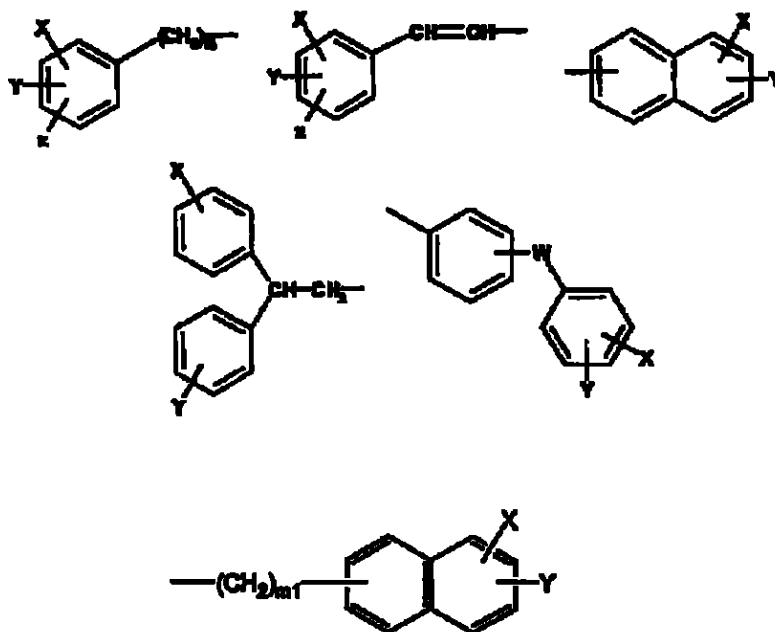
en los que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R<sup>10</sup> representa hidrógeno, un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>

- 3 Compuesto según la reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^7$ , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alqueno  $C_2-C_8$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino  $C_2-C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido
- 5 preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^7$  idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,
- más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno
- 10 4 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque  $R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno  $C_2-C_8$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquino  $C_2-C_8$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,
- 15 preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_8$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,
- más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$
- 5 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque  $R^8$  y  $R^9$ , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido un radical alqueno  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquino  $C_2-C_{10}$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o
- 20  $R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado opcionalmente al menos monosustituido,
- 25 que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo en el que los anillos del sistema cíclico tienen 5 6 ó 7 miembros
- 30 6 Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque  $R^8$  y  $R^9$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_{10}$  lineal o ramificado, o
- $R^8$  y  $R^9$  junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en



en el que  $\text{R}^{11}$  si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo  $\text{C}_1\text{--C}_8$  lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo  $\text{C}_1\text{--C}_2$

- 7 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros que puede(n) unirse a través de un grupo alquileo  $\text{C}_1\text{--C}_8$  opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileo  $\text{C}_2\text{--C}_8$  opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileo  $\text{C}_2\text{--C}_8$  opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que
- 10 el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo, preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el que el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo o un radical seleccionado del grupo que consiste en



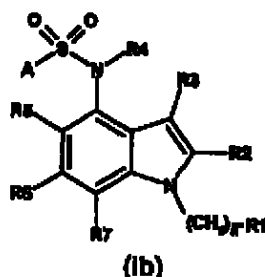
en los que X, Y Z, independientemente unos de otros, representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

5 en el que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo CH<sub>2</sub>, O S o un radical NR<sup>14</sup>,

10 en el que R<sup>14</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado,  
m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y  
m1 es 1 ó 2

8 Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ib)



en la que

15 R<sup>1</sup> representa un radical -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno halógeno, nitro, alcoxi, ciano un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido o un fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o radical heterociclo opcionalmente al menos monosustituido

20 R<sup>4</sup> es hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático C<sub>1-4</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

25 A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileo alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos

y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

J opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos

9 Compuesto según la reivindicación 8 caracterizado porque  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$ , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

10 preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido

15 más preferiblemente  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-2}$

10 Compuesto según la reivindicación 8 ó 9 caracterizado porque  $R^4$  representa hidrógeno, un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alquenilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido un radical alquinilo  $C_2-C_6$  lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido

20 preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido

25 más preferiblemente  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquilo  $C_{1-2}$

11 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 10 caracterizado porque  $R^8$  y  $R^9$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_4$  lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

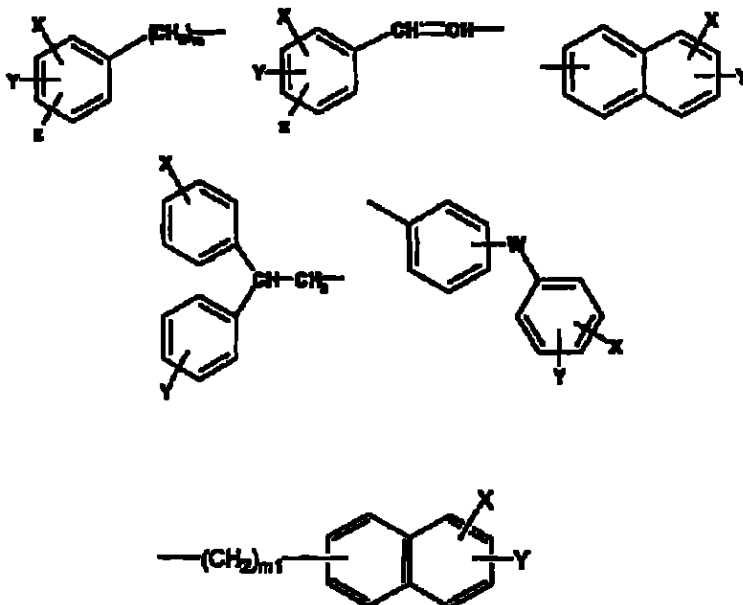
30 preferiblemente  $R^8$  y  $R^9$ , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alquilo  $C_1-C_2$  con la condición de que  $R^8$  y  $R^9$  no sean al mismo tiempo hidrógeno

12 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 11 caracterizado porque A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que puede(n) unirse a través de un grupo alquileo  $C_1-C_6$  opcionalmente al menos

35

monosustituido, un grupo alquénilo  $C_2-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquínilo  $C_2-C_6$  opcionalmente al menos monosustituido y/o en el que el(los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo

- 5      preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contienen al menos un heteroátomo o un radical seleccionado del grupo que consiste en



- 10      en el que X, Y Z independientemente unos de otros representan cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro bromo alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, alquiltio  $C_1-C_6$  lineal o ramificado, un radical trifluorometilo un radical ciano y un radical  $-NR^{12}R^{13}$ ,

en el que  $R^{12}$  y  $R^{13}$  idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado

- 15      W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos un grupo  $CH_2$ , O S o un radical  $NR^{14}$

en el que  $R^{14}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_1-C_6$  lineal o ramificado

m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y

m1 es 1 ó 2

- 20      13 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 12, seleccionado del grupo que consiste en

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-naftaleno-1-sulfonamida
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
- [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonamida,
- 5 [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
- [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida y
- [8] 6-cloro-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

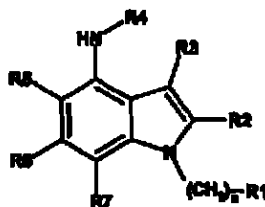
y sus sales y solvatos correspondientes

- 10 14 Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados convenientemente protegidos



(II)

- 15 en la que A tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro, se hace reaccionar con al menos un 4-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos,



(III)

- 20 en la que R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup> y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 13 para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de ésta se pueden, si fuera necesano eliminar los grupos protectores

15 Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib) según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, en la que R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>

- 25 R<sup>6</sup>-R<sup>7</sup>, n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, y R<sup>4</sup> representa un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, caracterizado porque se hace

reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (la) y/o al menos un compuesto de fórmula general (lb), en la que  $R^1$ - $R^3$ ,  $R^5$ - $R^7$ , n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, con un halógeno de alquilo o sulfato de dialquilo

5        16 Procedimiento para la preparación de las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (la) y/o (lb), según una o más de las reivindicaciones 1 a 13, que consiste en hacer reaccionar al menos un compuesto de fórmula general (la) y/o al menos un compuesto de fórmula general (lb) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en un disolvente adecuado

10        17 Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 y opcionalmente al menos uno o más de los excipientes farmacológicamente aceptables

15        18 Medicamento según la reivindicación 17 para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto  
20        gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad pánico, depresión trastornos bipolares trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y/o  
25        esclerosis múltiple esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

30        preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal preferiblemente el síndrome del intestino irritable

19 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>6</sub>

20 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos

21 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito

22 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal

23 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad

24 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia

25 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia

26 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia

27 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente) preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad

28 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal

29 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable

30 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad

- 31 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión
- 32 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos bipolares
- 33 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos cognitivos de la memoria
- 34 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los procesos de demencia senil
- 35 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer
- 36 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Parkinson
- 37 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Huntington
- 38 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de la cognición
- 39 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple
- 40 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis
- 41 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

42 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central

5 43 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia

44 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición

10 45 Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 y opcionalmente al menos uno o más excipientes farmacológicamente aceptables

15 46 Medicamento según la reivindicación 45 para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub> para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal preferiblemente el síndrome del intestino irritable para la mejora de la  
20 cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de  
25 atención / trastorno de hiperactividad)

preferiblemente para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria procesos de demencia senil trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple  
30 esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

47 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT<sub>2</sub>

- 48 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos
- 49 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito
- 50 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal
- 51 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad
- 52 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia
- 53 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia
- 54 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia
- 55 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad
- 56 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal
- 57 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable
- 58 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad

59 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión

5 60 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos bipolares

61 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos cognitivos de la memoria

10 62 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los procesos de demencia senil

15 63 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

64 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

20 65 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Huntington

66 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple

25 67 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición

30 68 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis

69 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

70 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central

J 71 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia

72 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 8 a 13 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas de fórmula general (1a, 1b, 1c) opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros en cualquier razón de mezcla, o las sales de los mismos preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables correspondientes de los mismos o los solvatos correspondientes de los mismos, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en medicina humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen

# PATENT COOPERATION TREATY

157

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

## PCT

To

DAVILA BAZ, A  
Clarke, Modet & Co  
C/Goya 11  
E-28001 Madrid  
ESPAGNE

**RECIBIDO**  
**07 JUL 2005**  
**CLARKE MODET & Co**

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71 1)

Date of mailing  
(day/month/year)

05 07 2005

Applicant's or agent's file reference  
P-INCI-X-04-0275

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/EP2004/008512

International filing date (day/month/year)  
29 07 2004

Priority date (day/month/year)  
30 07 2003

Applicant

LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S A et al

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

#### 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5) which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International  
preliminary examining authority



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel +49 89 2399 0 Tx 523856 epmu d  
Fax +49 89 2399 4485

Authorized Officer

Hutterer, G

Tel +49 89 2399-8088



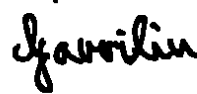
# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>P-INCI-X-04-0275                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                                                                                                                                                                                            |  | See Form PCT/IPEA418                         |
| International application No.<br>PCT/EP2004/008512                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | International filing date (day/month/year)<br>29 07 2004                                                                                                                                                                             |  | Priority date (day/month/year)<br>30 07 2003 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K31/4045, C07D209/08, C07D409/12, C07D513/04, A61P3/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                              |
| Applicant<br>LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S.A et al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                              |
| <p>1 This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36</p> <p>2 This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising</p> <p>a <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows.</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 807 of the Administrative Instructions)</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed as indicated in Item 4 of Box No I and the Supplemental Box</p> <p>b <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)</p> |  |                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                              |
| <p>4 This report contains indications relating to the following items.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No I Basis of the opinion</p> <p><input type="checkbox"/> Box No II Priority</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty Inventive step and Industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty Inventive step or Industrial applicability citations and explanations supporting such statement</p> <p><input type="checkbox"/> Box No VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the International application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No VIII Certain observations on the International application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                      |  |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>28 02.2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | Date of completion of this report<br><br>05 07 2005                                                                                                                                                                                  |  |                                              |
| Name and mailing address of the International preliminary examining authority<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 0 Tx: 523858 apmu d<br>Fax: +49 89 2399 4485                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | Authorized Officer<br>Telephone No +49 89 2399-8274<br><br> |  |                                              |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No  
PCT/EP2004/008512

157

**Box No 1 Basis of the report**

- 1 With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ International search (under Rules 12.3 and 23 1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)
- 2 With regard to the elements\* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

**Description, Pages**

1-61 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-72 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

- 3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

- 4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

\* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded"

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No  
PCT/EP2004/008512

**Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement**

**1 Statement**

|                               |     |        |      |
|-------------------------------|-----|--------|------|
| Novelty (N)                   | Yes | Claims | 1-72 |
|                               | No  | Claims |      |
| Inventive step (IS)           | Yes | Claims |      |
|                               | No  | Claims | 1-72 |
| Industrial applicability (IA) | Yes | Claims | 1-72 |
|                               | No  | Claims |      |

**2 Citations and explanations (Rule 70 7)**

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1 Reference is made to the following documents**

- D1 WO 03/042175 A (ESTEVE LABOR DR) 22 May 2003 (2003-05-22)
- D2 EP-A-0 815 861 (HOFFMANN LA ROCHE) 7 January 1998 (1998-01-07)
- D3 WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD , GILLIG JAMES RONALD (US), HEINZ LAWRENCE JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08)
- D4 US-A-3 472 870 (GOULD BARBARA E ET AL) 14 October 1969 (1969-10-14)
- D5 WO 00/46915 A (ERICSSON INC) 10 August 2000 (2000-08-10)

**2 Novelty (Article 33(1) and (2)PCT)**

The present application discloses compounds of formula (Ia-b) (see present Claims 1, 9), which are useful as 5-HT-6 modulators

The present compounds(see Claims 1 and 9) differ from the D1 compounds on the account of the position 4 of substitution with sulfonamide moiety on the indole ring (instead of the 5-th position for the D1 compounds), from the D3 compounds on the account of the sulfonamide moiety (see Claim 1), from the D4 compounds on the account of the A substituent of the sulfonamide function (which in the present case should contain a (hetero)aromatic ring) and from D2 and D5 compounds on the account of the present R1 substituent. Consequently, the novelty of the present subject-matter is acknowledged

**3 Inventive step (Article 33(1) and 33(3) PCT)**

The present application discloses 4-sulfonamidoindoles which are substituted on position 1 of the indole with an amino moiety or with a (hetero) cycloaliphatic ring useful as 5-HT-6 modulators

D2, which is regarded as being the closest prior art, discloses 5-HT-6 modulators, which are 4-sulfonamidoindole derivatives (see compounds of formula (Ie)(page 3-line 50-page 4-line 7, page 5 and Claim 6 and example 52 of D2). The compounds

disclosed by D2 differ from the present claimed compounds only through the substituent from position 1 of the indole ring

The problem underlying the present invention cannot be regarded in providing further sulfonamide indoles useful as to treat diseases modulated through the 5-HT-6 receptor, for the following reasons

D1 discloses 5-HT-6 modulators which are also sulfonamide indoles. The main differences between the present compounds and the compounds disclosed by D1 are the positions of substitution with the sulfonamide moiety and  $-(CH_2)_n-R_1$  substituent on the indole ring which is not in the first position but in the 3-rd position of the indole ring (see present Claim 1 and the Claim 1 of D1)

D3 discloses indol-5-yl esters which are 5-HT6 antagonists and are substituted in the position 1 of the indole ring with the same moieties as in the present case (see e.g. examples 23, 28, 67 of D3 and the present Claim 1)

The present general structures (Ia) differ from the compounds disclosed by D2 only through the substituent  $-(CH_2)_n-R_1$  in the 1-st position of the indole ring. D3 teaches that compounds substituted in position 1 with a cycloaliphatic ring (see e.g. examples 23, 28, 67 of D3) are useful as 5-HT-6 modulators. D1 discloses 5-HT-6 modulators, which can be substituted with a cycloalkyl moiety on the 3-rd position of the indole ring.

Having regard that the present compounds differ from D2 compounds only through the substituent on the nitrogen atom of the indole ring, and in view of the D1 and D3 teaching, the skilled person would have expected that the same qualitative effect would be maintained in such similar compounds.

The problem underlying the present application should thus be seen in providing of sulfonamide indole derivatives with unexpected or surprising effects compared to those of the closest prior art. An inventive step cannot be recognized as it is not yet shown by appropriate information, e.g. in form of experimental data, that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or improved activity over the structurally closest prior art compounds (D2), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                           |                                                                                               |                                                                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>ET0023PCT</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as where applicable Item 5 below |                                                                |
| International application No<br><b>PCT/EP2004/008512</b>  | International filing date (day/month/year)<br><b>29/07/2004</b>                               | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>30/07/2003</b> |
| Applicant<br><br><b>LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S A</b>    |                                                                                               |                                                                |

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

**1 Basis of the report**

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

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

**4. With regard to the title,**

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

**INDOL-4 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 ALB MODULATORS**

**5. With regard to the abstract,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established according to Rule 38.2(b) by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

**6. With regards to the drawings,**

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008512

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 C07D209/08 C07D409/12 C07D513/04 A61P3/04

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages                                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y        | WO 03/042175 A (ESTEVE LABOR DR) ✓<br>22 May 2003 (2003-05-22)<br>page 33, line 1 - page 35, line 3, claims,<br>examples                                                                                                                     | 1-72                  |
| Y        | EP 0 815 861 A (HOFFMANN LA ROCHE)<br>7 January 1998 (1998-01-07) ✓<br>compounds of formula (Ie)<br>page 14, line 3 - page 15, line 10, claims                                                                                               | 1-72                  |
| Y        | WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD ,<br>GILLIG JAMES RONALD (US), HEINZ LAWRENCE<br>JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08) ✓<br>page 102, line 30 - page 116, line 17,<br>claims, examples<br>2,8-10,18,-21,23-,25,28,30,48-50,59,60,67<br>-/- | 1-72                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

## Special categories of cited documents

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

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

Date of the actual completion of the international search

12 November 2004

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlehn 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008512

163

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                              |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages                                                             | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | US 3 472 870 A (GOULD BARBARA E ET AL)<br>14 October 1969 (1969-10-14) ✓<br>the whole document                                               | 1-72                  |
| A                                                    | WO 00/46915 A (ERICSSON INC) ✓<br>10 August 2000 (2000-08-10)<br>page 29, line 30 - page 36, line 15,<br>claims, examples 1,4,5,7,9, table 1 | 1-72                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008512

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|---|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03042175                               | A | 22-05-2003          | ES 2187300 A1<br>CA 2466965 A1<br>EP 1445252 A1<br>WO 03042175 A1<br>US 2003191124 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 16-05-2003<br>22-05-2003<br>11-08-2004<br>22-05-2003<br>09-10-2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| EP 0815861                                | A | 07-01-1998          | EP 0815861 A1<br>AT 205714 T<br>AU 694696 B2<br>AU 2841697 A<br>BR 9703788 A<br>CA 2209018 A1<br>CN 1170574 A ,B<br>CZ 9702002 A3<br>DE 59704640 D1<br>DK 815861 T3<br>ES 2163071 T3<br>HK 1007865 A3<br>HK 1007865 A1<br>HR 970349 A1<br>HU 9701096 A2<br>IL 121141 A<br>JP 3032176 B2<br>JP 10067734 A<br>KR 260480 B1<br>MA 24237 A1<br>NO 972983 A<br>NZ 328146 A<br>PL 320822 A1<br>PT 815861 T<br>RU 2192257 C2<br>SG 77139 A1<br>TR 9700550 A2<br>TW 502013 B<br>US 6030976 A<br>US 5932599 A<br>US 5939451 A<br>ZA 9705561 A | 07-01-1998<br>15-10-2001<br>23-07-1998<br>22-01-1998<br>17-11-1998<br>28-12-1997<br>21-01-1998<br>14-01-1998<br>25-10-2001<br>21-01-2002<br>16-01-2002<br>30-04-1999<br>03-05-2002<br>30-04-1998<br>01-02-1999<br>23-12-2001<br>10-04-2000<br>10-03-1998<br>01-07-2000<br>31-12-1997<br>29-12-1997<br>28-10-1999<br>05-01-1998<br>28-02-2002<br>10-11-2002<br>19-12-2000<br>21-01-1998<br>11-09-2002<br>29-02-2000<br>03-08-1999<br>17-08-1999<br>29-12-1997 |
| WO 02060871                               | A | 08-08-2002          | BR 0206595 A<br>CA 2433351 A1<br>CN 1489591 T<br>EP 1377580 A2<br>JP 2004526699 T<br>WO 02060871 A2<br>US 2004102481 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 13-07-2004<br>08-08-2002<br>14-04-2004<br>07-01-2004<br>02-09-2004<br>08-08-2002<br>27-05-2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| US 3472870                                | A | 14-10-1969          | DE 1695478 A1<br>FR 6605 M<br>FR 1601070 A<br>GB 1198128 A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 20-01-1972<br>06-01-1969<br>10-08-1970<br>08-07-1970                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| WO 0046915                                | A | 10-08-2000          | US 6043706 A<br>AU 2634700 A<br>WO 0046915 A1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 28-03-2000<br>25-08-2000<br>10-08-2000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

# PCT

## REQUEST

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

|                                                                                         |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| For receiving Office use only                                                           |  |
| International Application No.                                                           |  |
| International Filing Date                                                               |  |
| Name of receiving Office and "PCT International Application"                            |  |
| Applicant's or agent's file reference<br>(if desired) (12 characters maximum) ET0023PCT |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Box No. I TITLE OF INVENTION<br>Indol-4-yl sulfonamide derivatives, their preparation and their use in medicaments                                                                                                                                                                                                          |                                              |
| Box No. II APPLICANT <input type="checkbox"/> This person is also inventor                                                                                                                                                                                                                                                  |                                              |
| Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)    |                                              |
| Laboratorios del Dr ESTEVE S.A.<br>Av Mare de Déu de Montserrat, 221<br>E-08041 Barcelona<br>SPAIN                                                                                                                                                                                                                          |                                              |
| Telephone No.<br>+34-934466058                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |
| Facsimile No.<br>+34-934501611                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |
| Teleprinter No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              |
| Applicant's registration No. with the Office                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |
| State (that is, country) of nationality<br>ES                                                                                                                                                                                                                                                                               | State (that is, country) of residence:<br>ES |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box |                                              |
| Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                              |
| Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)    |                                              |
| MERCE VIDAL, Ramon<br>C/Casanova 264 4° 1a<br>E-08021 Barcelona<br>SPAIN                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| This person is:<br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)                                                                                                     |                                              |
| Applicant's registration No. with the Office                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                              |
| State (that is, country) of nationality<br>ES                                                                                                                                                                                                                                                                               | State (that is, country) of residence<br>ES  |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box |                                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative                                                                                    |                                              |
| Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)                                                                                                                                                            |                                              |
| DAVILA BAZ, A.,<br>Clarke, Modet & Co<br>C/Goya, 11<br>E-28001 Madrid<br>SPAIN                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |
| Telephone No.<br>+34-918065600                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |
| Facsimile No.<br>+34-918065607                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                              |
| Teleprinter No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                              |
| Agent's registration No. with the Office                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| <input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.                                                                            |                                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)</b><br><i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i><br><b>CODONY SOLER, Xavier</b><br><b>C/Lepanto 71-77 2° 1a</b><br><b>E-08301 Mataro (Barcelona)</b><br><b>SPAIN</b> | <b>This person is:</b><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br><b>Applicant's registration No. with the Office</b> |
| <b>State (that is, country) of nationality</b><br><b>ES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>State (that is, country) of residence:</b><br><b>ES</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>This person is applicant for the purposes of:</b> <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i><br><b>DORDAL ZUERAS, Alberto</b><br><b>C/Maladeta 26, 3° 3a</b><br><b>E-08016 Barcelona</b><br><b>SPAIN</b>         | <b>This person is:</b><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br><b>Applicant's registration No. with the Office</b> |
| <b>State (that is, country) of nationality</b><br><b>ES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>State (that is, country) of residence:</b><br><b>ES</b>                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>This person is applicant for the purposes of:</b> <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i><br><br>                                                                                                             | <b>This person is:</b><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br><b>Applicant's registration No. with the Office</b>            |
| <b>State (that is, country) of nationality</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>State (that is, country) of residence:</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>This person is applicant for the purposes of:</b> <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Name and address:</b> <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i><br><br>                                                                                                             | <b>This person is:</b><br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i><br><br><b>Applicant's registration No. with the Office</b>            |
| <b>State (that is, country) of nationality</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>State (that is, country) of residence:</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>This person is applicant for the purposes of:</b> <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| <b>Box No. V DESIGNATIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| <p>The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.</p> <p>However,</p> <p><input type="checkbox"/> DE Germany is not designated for any kind of national protection</p> <p><input type="checkbox"/> KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection</p> <p><input type="checkbox"/> RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection</p> <p><i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i></p> |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <b>Box No. VI PRIORITY CLAIM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| Filing date of earlier application (day/month/year)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Number of earlier application                                                                                                        | Where earlier application is:                  |                                        |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      | national application: country or Member of WTO | regional application.* regional Office | international application: receiving Office |
| item (1)<br>July 30, 2003<br>(30/07/2003)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | P200301807                                                                                                                           | ES                                             |                                        |                                             |
| item (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| item (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <p>The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:</p> <p> <input type="checkbox"/> all items              <input type="checkbox"/> item (1)              <input type="checkbox"/> item (2)              <input type="checkbox"/> item (3)              <input type="checkbox"/> other, see Supplemental Box         </p> <p><i>* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).</i></p>                                                                                                                             |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <b>Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <p>Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used).</p> <p>ISA /</p> <p>Request to use results of earlier search, reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)</p> <p>           Date (day/month/year)                      Number                      Country (or regional Office)         </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <b>Box No. VIII DECLARATIONS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                      |                                                |                                        |                                             |
| <p>The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                      |                                                |                                        | Number of declarations                      |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (i)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                       |                                                |                                        |                                             |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (ii)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent             |                                                |                                        |                                             |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iii)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application |                                                |                                        |                                             |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                               |                                                |                                        |                                             |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (v)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                       |                                                |                                        |                                             |

891

| Box No. IX CHECK LIST, LANGUAGE OF FILING                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------|-------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------|--|
| <p>This international application contains.</p> <p>(a) In paper form, the following number of sheets:</p> <p>request (including declaration sheets) <span style="float: right;">4</span></p> <p>description (including sequence listing and/or tables related thereto) <span style="float: right;">62</span></p> <p>claims <span style="float: right;">21</span></p> <p>abstract <span style="float: right;">1</span></p> <p>drawings</p> <p>Sub-total number of sheets <span style="float: right;">88</span></p> <p>sequence listing</p> <p>tables related thereto</p> <p>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form, see (c) below)</p> <p>Total number of sheets <span style="float: right;">88</span></p> <p>(b) <input type="checkbox"/> only in computer readable form (Section 801(a)(I))</p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> sequence listing</p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> also in computer readable form (Section 801(a)(II))</p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> sequence listing</p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p>Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the</p> <p><input type="checkbox"/> sequence listing:</p> <p><input type="checkbox"/> tables related thereto:</p> <p>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</p> | <p>This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Number of items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>2 <input type="checkbox"/> original separate power of attorney</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3 <input type="checkbox"/> original general power of attorney</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4 <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney, reference number, if any</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>5 <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6 <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7 <input type="checkbox"/> translation of international application into (language)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8 <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9 <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10 <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="margin-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11 <input type="checkbox"/> other (specify)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> |  | Number of items | 1 <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet | 1 | 2 <input type="checkbox"/> original separate power of attorney |  | 3 <input type="checkbox"/> original general power of attorney |  | 4 <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney, reference number, if any | 1 | 5 <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature |  | 6 <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s) |  | 7 <input type="checkbox"/> translation of international application into (language) |  | 8 <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material |  | 9 <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) |  | (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) |  | (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter |  | (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column |  | 10 <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) |  | (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) |  | (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) |  | (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column |  | 11 <input type="checkbox"/> other (specify) |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Number of items                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 1 <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 2 <input type="checkbox"/> original separate power of attorney                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 3 <input type="checkbox"/> original general power of attorney                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 4 <input checked="" type="checkbox"/> copy of general power of attorney, reference number, if any                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 5 <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 6 <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 7 <input type="checkbox"/> translation of international application into (language)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 8 <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 9 <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 10 <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (ii) <input type="checkbox"/> (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| (iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| 11 <input type="checkbox"/> other (specify)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| <p>Figure of the drawings which should accompany the abstract:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Language of filing of the international application: <span style="float: right;">English</span></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |
| <p><b>Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE</b></p> <p><i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i></p> <p>Madrid <span style="float: right;">21 07 2004</span></p> <p></p> <p>A. Davila Baz</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                 |                                                             |   |                                                                |  |                                                               |  |                                                                                                   |   |                                                                   |  |                                                                                     |  |                                                                                     |  |                                                                                                                 |  |                                                                                                              |  |                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                                                                                             |  |                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                               |  |                                                                                                                                                   |  |                                             |  |

| For receiving Office use only                                                                                                                     |                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1 Date of actual receipt of the purported international application.</p>                                                                       | <p>2. Drawings:</p> <p><input type="checkbox"/> received:</p> <p><input type="checkbox"/> not received:</p> |
| <p>3 Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application.</p> |                                                                                                             |
| <p>4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):</p>                                                             |                                                                                                             |
| <p>5 International Searching Authority (if two or more are competent): <span style="float: right;">ISA /</span></p>                               | <p>6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid</p>              |
| For International Bureau use only                                                                                                                 |                                                                                                             |
| <p>Date of receipt of the record copy by the International Bureau.</p>                                                                            |                                                                                                             |

# COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43 Of 404 Bogotá Colombia Tel (57 1) 6350813 Fax. (57 1) 6350824 Email: clarkmodel@clarkmodel.com.co

## PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de Ciudadanía No. 41.634.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos.

- 1) Solicitar tramitar obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial tales como: patentes de invención modelos de utilidad diseños industriales variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y esencias comerciales y denominaciones de origen así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 2) Solicitar tramitar obtener y/o registrar derechos de autor en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how
- 3) Solicitar tramitar obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición apelación cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor concusión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia de las acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelados y de policía, en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concusión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieron

Dado y firmado en

a los

días de

## POWER OF ATTORNEY

I (we), Jose Maria RAFOLS FERRER the undersigned legal representative(s) of

Laboratorios del Dr Esteve S. A.

an organization existing under the laws of

SPAIN

and in present execution of its business activity domiciled at  
Av Mare de Déu de Montserrat, E-08041, SPAIN

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN identification card No. 41.634.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious Judicial arbitration courts, and/or any other in all matters concerning the following:

PCT/EP03/03629

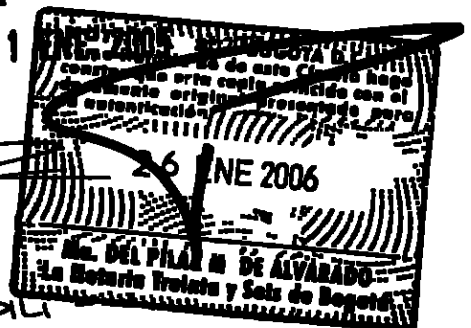
- 1) To apply process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property such as Patents of Invention, Utility Models Designs plant varieties Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how
- 3) To apply process, obtain and/or register sanitary registrations operating authorizations and/or licenses, as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses
- 4) To bring actions of opposition observations, claims reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity protection to the consumer granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil Commercial Criminal or Contentious-Administrative Trials, the actions for writ mandamus, police actions in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conclude, cancel settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Barcelona

on this day of 31

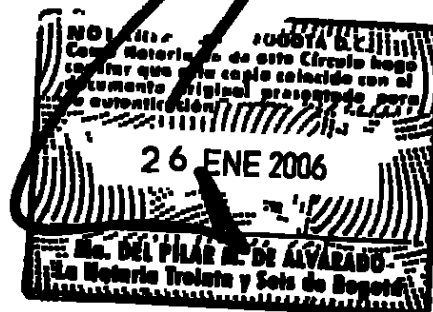
Signature

José María RAFOLS FERRER  
Attorney



-GENCIA - La extiendo yo, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, Notario del Ilustre Colegio de Notarios de Cataluña, para hacer constar que la firma que antecede de DON JOSÉ MARÍA RAFOLS FERRER, como apoderado de la entidad "LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S A", la considero legítima por haber sido puesta en mi presencia. Hago constar que tiene concedido un poder otorgado a su favor, mediante escritura autorizada ante mí el día 1 de febrero de 2000, bajo el número 480 de protocolo, que causó la inscripción 90ª en la hoja número B-19079, folio 190 del tomo 21254, en el Registro Mercantil de Barcelona, cuyo poder le faculta para este acto \_\_\_\_\_  
Igualmente hago constar que la sociedad LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S A, es una compañía mercantil de nacionalidad española, que se rige por las leyes de España, debidamente inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, al tomo 21254, folio 190, hoja número B-19079, inscripción 76ª y con número de identificación fiscal A-08-037236 \_\_\_\_\_

Y para que así conste y surta efecto en Colombia, la extiendo en Barcelona, a 31 de enero de 2005 \_\_\_\_\_  
Asiento número 131, Libro Indicador número 8 \_\_\_\_\_





5Y0174010

120

10/2004

10/2004

## APOSTILLE (o legalización única)

(Convención de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,  
de 2 de octubre)

1 Pais ESPAÑA

El presente documento público

2 ha sido firmado por D Tomás Giménez Duart-----

3 Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--

de D José María Ràfols Ferrer, puesta al pie de un Poder,

en representación de "LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S A ", -

libro indicador n° 131, de fecha 31 de enero de 2005 ----

4 Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría

## C E R T I F I C A D O

5 En BARCELONA

6 El 01 de Febrero de 2005

7 Por DON RAFAEL MARTÍNEZ DIE, Secretario

8 Con el N° -6155-

9 Sello/timbre

10 Firma

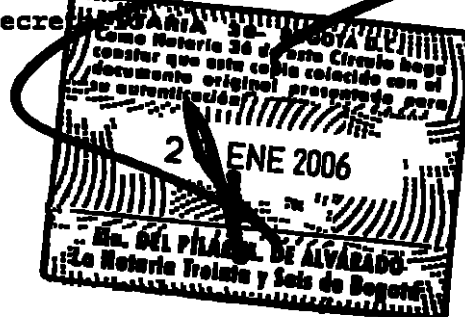
015  
SE  
SELLO DE  
LEGITIMACIONES Y  
LEGALIZACIONES

015  
SE  
SELLO DE  
LEGITIMACIONES Y  
LEGALIZACIONES  
A33488059  
FE PÚBLICA  
NOTARIAL



Rafael Martínez Die

Secretario



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 06087741 00000000 Folios: 170  
Fecha (HH) 2006-01-27 17:38:52  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                             | USUARIO        | FECHA CADUCIDAD |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| PATENTE DE INVENCION                                                                                        | ( )            | ( )             |
| Indicacion de que se solicita la concesion de una patente                                                   | ( )            | ( )             |
| Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                           | ( )            | ( )             |
| Descripcion de la invencion                                                                                 | ( )            | ( )             |
| Dibujos de ser estos pertinentes                                                                            | ( )            | ( )             |
| Comprobante de Pago de las tasas establecidas                                                               | ( )            | ( )             |
| COMPLETA ( )                                                                                                | INCOMPLETA ( ) | ( )             |
| DISEÑO INDUSTRIAL ( )                                                                                       |                |                 |
| Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                              | ( )            | ( )             |
| Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                           | ( )            | ( )             |
| - Representacion grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño | ( )            | ( )             |
| Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                               | ( )            | ( )             |
| COMPLETA ( )                                                                                                | INCOMPLETA ( ) | ( )             |
| ESQUEMA DE TRAZADO ( )                                                                                      |                |                 |
| - Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado                                           | ( )            | ( )             |
| - Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud                         | ( )            | ( )             |
| Representacion grafica del esquema de trazado                                                               | ( )            | ( )             |
| Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                               | ( )            | ( )             |
| COMPLETA ( )                                                                                                | INCOMPLETA ( ) | ( )             |

Firma Responsable

Fecha

172

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
RODRIGUEZ DILIA MARIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S A

P-747

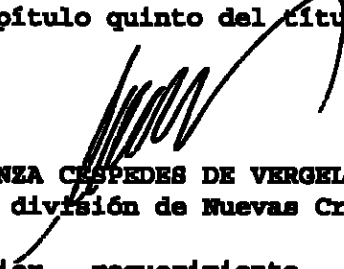
|            |                            |               |
|------------|----------------------------|---------------|
| REFERENCIA | Radicación No              | 6 7741        |
|            | Solicitud internacional    | EP2004/008512 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/02/2006    |
|            | Trámite                    | 11            |
|            | Evento                     | 379           |
|            | Actuación                  | 430           |
|            | Oficio No                  | 3355          |

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

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

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR 2006 jramos