

175



Fecha: 2007-10-09 15:11:18 Dep.: 2020 NUCREACION!
 Inst.: 1 PA'NTILYII Lve: 379 FASENACIONALII
 Act.: 329 C CONFORMACION Folios: 52

COLOMBIA

E. S. D.

EXPEDIENTE No. 06007747
FECHA DE LA SOLICITUD: Enero 27, 2006
SOLICITANTE: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.
TITULO: DERIVADOS DE 1-SULFONILINDOL, SU
PREPARACIÓN Y SU USO COMO LIGANDOS DE 5-HT-6

ASUNTO: COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito permito presentar los siguientes documentos:

- IPER y Anexos con su traducción.

Ruego a usted continuar con el presente trámite.

Señor Jefe,

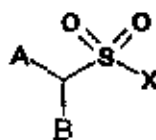
Quilley, J. W.

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
ADM/srr
P. 752

198
190

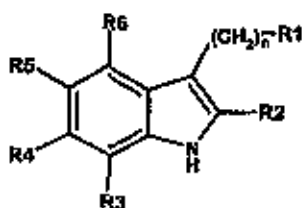
15.- The compounds according to one or more of claims 10 to 14, characterized in that A and B, together with the carbon atom to which they are bonded, form a C₃-C₈ cycloalkyl ring, preferably a cyclohexyl ring.

5 16.- A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 to 15, characterized in that at least one compound of general formula (II), or one of its suitably protected derivatives,



(II)

wherein A and B have the meaning according to one or more of claims 1 to 15 and X is an acceptable leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine, is reacted with at least one substituted indole of general formula (III)



(III)

wherein R¹-R⁶ and n have the meaning according to one or more of claims 1 to 15, or one of their suitable protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are removed.

16

19
19

- 17.- A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib) according to one or more of claims 1-15, wherein one or more substituents R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 represent a nitro group, characterized in that a sulfonamide derivative of corresponding general formula (Ia) and/or (Ib) is reduced to a sulfonamide derivative of corresponding general formula (Ia) and/or (Ib), wherein one or more substituents R^2 , R^3 , R^4 , R^5 or R^6 represent an amino group.
- 18.- 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 to 15, 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.
- 19.- A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients.
- 20.- A medicament according to claim 19, for 5-HT₆ 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, preferably 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),

17

182
192

preferably for 5-HT₆ 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
- 10 21.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation.
- 15 22.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake.
- 20 23.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite.
- 25 24.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase or reduction of body weight.
- 30 25.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity.
- 26.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia.
- 27.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament the prophylaxis and/or treatment of anorexia.

18

193
193

28.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia.

5

29.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 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

30.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders.

31.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome.

32.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety.

33.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression.

34.- The use of at least one compound according to one more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bipolar disorders.

30

35. - The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cognitive memory disorders.

19

194
191

- 36.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of senile dementia processes.
- 5 37.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's Disease.
- 10 38.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Parkinson's Disease.
- 15 39.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Huntington's Disease.
- 20 40.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Multiple Sclerosis.
- 41.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates.
- 25 42.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of psychosis.
- 30 43.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).

195
195

44.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system.

5 45.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of schizophrenia.

10 46.- The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for cognitive enhancement.

47. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 9 to 15 and optionally at least one or more of pharmacologically acceptable excipients.

15

48.- A medicament according to claim 47 for 5-HT₆ 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, preferably 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),

20

25

preferably for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease,

196
196

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

- 5 49.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation.
- 10 50.- The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake.
- 15 51.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite.
- 20 52.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase or reduction of body weight.
- 25 53.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity.
- 30 54.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia.
- 30 55.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anorexia.
- 30 56.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia.

22

19X
197

57.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 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.

5

58.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders.

10 59.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome.

15 60.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety.

20 61.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression.

25 62.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bipolar disorders.

30 63.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cognitive memory disorders.

64.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of senile dementia processes.

23

198
196

- 65.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's Disease.
- 5 66.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Parkinson's Disease.
- 10 67.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Huntington's Disease.
- 15 68.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Multiple Sclerosis.
- 20 69.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates.
- 70.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of psychosis.
- 25 71.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 30 72.- The use of at least one compound according to one or more of claims 10 to 15 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system.

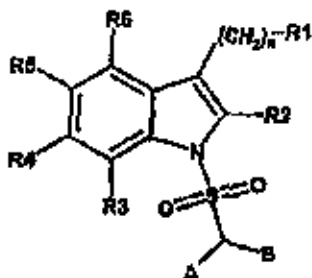
24

208
1/200

1

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de sulfonamida de fórmula general (Ia),



en donde

R^1 representa un radical $-NR^7R^8$ o un radical saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo con un miembro del anillo que puede estar condensado con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo,

15

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, un radical alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi lineal o ramificado, un radical alquiltio lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático saturado o insaturado, un radical alcóxicarbonilo, un fenilcarbonilo o un grupo $-NR^9R^{10}$,

20

201
201

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

5

Con la condición de que R^8 y R^9 no son hidrógeno al mismo tiempo, y si uno de ellos, R^8 o R^9 , es un radical alifático C_1-C_4 saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, el otro es un radical alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido con por lo menos cinco átomos de carbono.

10

o

15

R^7 y R^9 , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo que puede estar condensado a un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo,

20

25

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado,

27

287
252

lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

o

5

R^3 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo,

15

A y B, junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos, forman un anillo cicloalquilo saturado o insaturado, pero no aromático, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

20

y

n es 0,

25

opcionalmente en forma de uno de sus esteroisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de por lo menos dos de sus esteroisómeros, preferiblemente enantiómeros o distereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal de éstos, preferiblemente una sal correspondiente

28

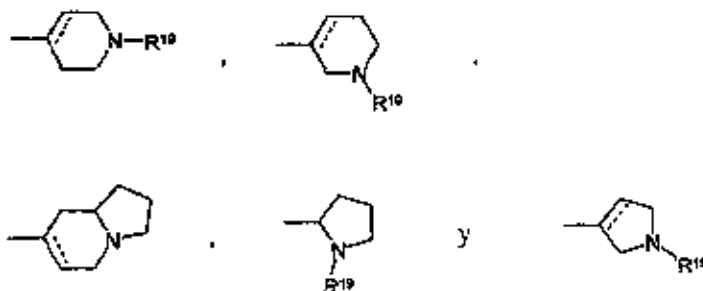
203
203

fisiológicamente aceptable de éstos o un solvato correspondiente de éstos.

2. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizados porque R^1 representa un radical $-NR^aR^b$, o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo, que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo, por medio del cual los anillos del sistema de anillo son de 5 o 6 miembros,

15

Preferiblemente un radical NR^aR^b o un radical escogido del grupo que consiste de



20

en donde, si está presente, la línea punteada representa un enlace químico opcional, y R^{19} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical

29

204
204

bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1 - C_2 .

3. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 o 2,
5 caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, F, Cl, Br, ciano, nitro, un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un radical alquénilo C_{2-6} lineal o ramificado, un radical alquinilo C_{3-6} lineal o ramificado, un alcoxi C_{1-6} lineal o
10 ramificado, un alquiltio C_{1-6} lineal o ramificado, hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo C_{1-6} lineal o ramificado, fenilcarbonilo o un grupo $-NR^9R^{10}$,

15 Preferiblemente H, F, Cl, NO_2 , NH_2 o un radical alquilo C_1 - C_2 .

4. Los compuestos de acuerdo a una o más de las
reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^7 y R^8 ,
20 idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, un radical alquénilo C_{2-10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, o un radical alquinilo C_{3-10} lineal o ramificado,
25 opcionalmente por lo menos mono sustituido o

R^7 y R^8 , junto con el nitrógeno de puente forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado,

30

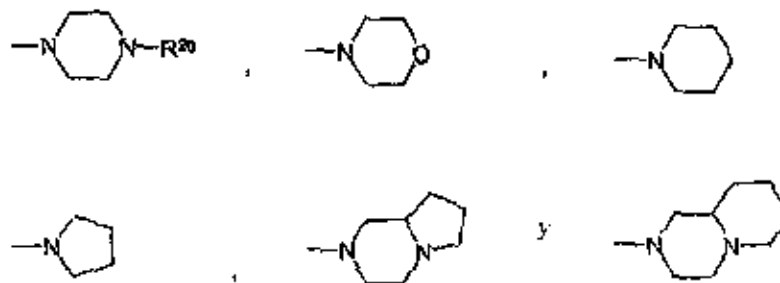
225
705

opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo, por medio del cual los anillos del sistema de anillo son de 5, 6 o 7 miembros.

10 5. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizados porque R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, o un radical alquilo C_{1-10} lineal o ramificado

15 o

R^7 y R^8 , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un radical escogido del grupo que consiste de



en donde R^{20} , si está presente, es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_7 .

31

6. Los compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, un radical alquénilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido o un radical alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido

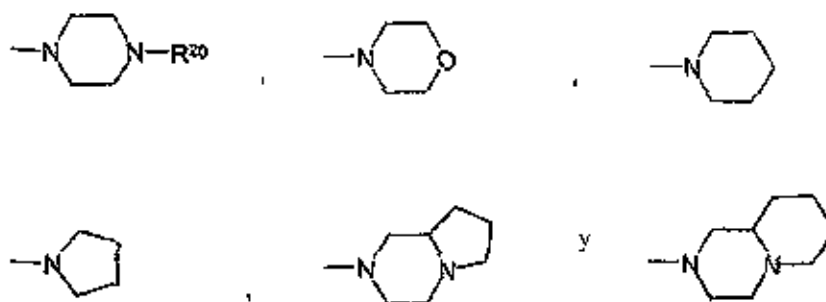
10 o

R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo, que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo por medio del cual los anillo del sistema del anillo son de 5, 6 o 7 miembros.

7. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizados porque R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

207
287

R^3 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un radical escogido de un grupo que consiste de



5

en donde R^{20} , si está presente, es 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 .

- (10) 8. Los compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque A y B, junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos, forman un anillo de cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente un anillo ciclohexilo.

15

9. Los compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-8, caracterizados porque los compuestos se seleccionan de un grupo que consiste de

20 [1] 1-Ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-5-nitro-1H-indol,

[2] 5-Cloro-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indol,

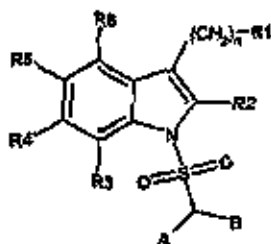
33

[3] 5-Amino-1-ciclohexanosulfonil-3-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-il)-1H-indol y

5 [4] Clorhidrato de 1-Ciclohexanosulfonil-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahidro-indolizina-7-il)-1h-indol

y sus sales y solvatos correspondientes.

10 10. Compuestos sulfonamida de fórmula general (Ib),



(Ib)

en donde

R^1 es un radical $-NR^7R^8$,

15

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, o un radical alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical alcoxi lineal o ramificado, un radical alquiltio lineal o ramificado, hidroxil, trifluorometilo, un radical cicloalifático saturado o insaturado, un radical alquilcarbonilo, un fenilcarbonilo o un grupo $-NR^9R^{10}$,

20

R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, cada uno representan hidrógeno o un radical alifático Q.4 lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

5

R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno o un radical alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

10

o

R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo como un miembro del anillo,

15

20

A y B, junto con el átomo de carbono al que ellos están unidos, forma un anillo de cicloalquilo saturado o insaturado, pero no aromático, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

25

y

n es 0;

opcionalmente en la forma de sus estereoisómeros,
5 preferiblemente enantiómeros o distereómeros, sus
racematos o en la forma de una mezcla de por lo menos dos
de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o
diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una
sal de éstos, preferiblemente una sal correspondiente
10 fisiológicamente aceptable de éstos o un solvato
correspondiente de éstos.

11. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 10,
caracterizados porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 , idénticos o
15 diferentes, representan cada uno hidrógeno, F, Cl, Br,
ciano, nitro, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, un radical
alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, un alcoxi C_1-C_6 lineal
o ramificado, un alquiltio C_1-C_6 lineal o ramificado,
20 hidroxilo, trifluorometilo, un radical cicloalifático C_3-C_8
lineal o ramificado saturado o insaturado, un radical
alquilcarbonilo C_1-C_6 lineal o ramificado, fenilcarbonilo o
un grupo $-NR^9R^{10}$,

25 Preferiblemente H, F, Cl, NO_2 , NH_2 o un radical alquilo C_1-C_2 .

21
21

12. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 10 u 11, caracterizados porque R^7 y R^8 , idénticos o diferentes, en donde R^7 y R^8 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_3-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido,

Preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 con la condición de que R^7 y R^8 no son hidrógeno al mismo tiempo.

10 13. Los compuestos de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizados porque R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, un radical alquenoilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido o un radical alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente por lo menos mono sustituido o

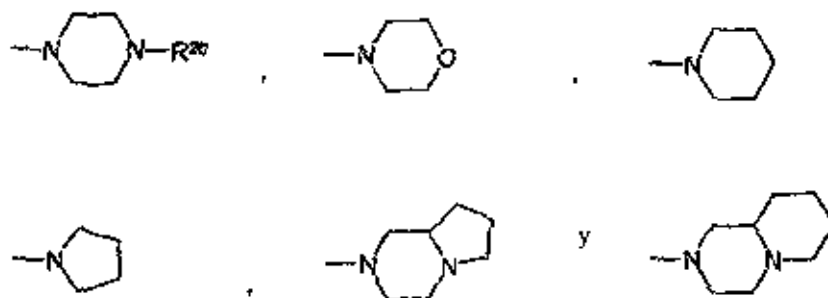
20 R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman un heterocíclico de 5 o 6 miembro saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo adicional como un miembro del anillo, que se puede condensar con un sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente por lo menos mono sustituido, que contiene opcionalmente por lo menos un heteroátomo

37

como un miembro del anillo por medio del cual los anillo
del sistema del anillo son de 5, 6 o 7 miembros.

14. Los compuestos de acuerdo a la reivindicación 13,
5 caracterizados porque R^9 y R^{10} , idénticos o diferentes,
representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6
lineal o ramificado, o

- R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno de puente forman
10 un radical escogido de un grupo que consiste de

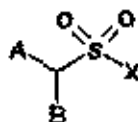


- en donde R^{20} , si está presente, representa hidrógeno, un
15 radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical
bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo
 C_1-C_6 .

15. Los compuestos de acuerdo a una o más de las
20 reivindicaciones 10 a 14, caracterizadas porque A y B,
junto con el átomo de carbono al cual ellos están unidos,
forma un anillo cicloalquilo C_3-C_6 , preferiblemente un
anillo ciclohexilo.

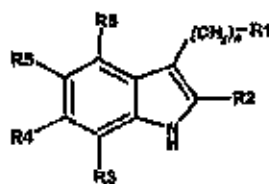
21/3
213

16. Un proceso para obtener un derivado de sulfonamida de
fórmula general (Ia) y/o (Ib), de acuerdo a una o más de
las reivindicaciones 1 a 15, caracterizadas porque por lo
menos un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus
5 derivados adecuadamente protegidos,



(II)

en donde A y B tienen el significado de acuerdo con una o
más de las reivindicaciones 1 a 15 y X es un grupo
10 saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno,
más preferiblemente cloro, reacciona con por lo menos un
indol sustituido de fórmula general (III)



(III)

15

en donde R^1-R^6 y n tienen el significado de acuerdo a una o
más de las reivindicaciones 1 a 15, o uno de sus derivados
protegidos adecuados, y, si es necesario, los grupos
20 protectores se remueven.

39

214
214

17. Un proceso para obtener un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib) de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1-15, en donde uno o más sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 representan un grupo nitro, caracterizado porque un derivado sulfonamida de la fórmula general correspondiente (Ia) y/o (Ib) se reduce a un derivado de sulfonamida de la fórmula general correspondiente (Ia) y/o (Ib), en donde uno o más de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 representan un grupo amino.

18. Un proceso para preparar las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 15, que consisten de hacer reaccionar por lo menos un compuesto de la fórmula general (Ia) y/o por lo menos un compuesto de la fórmula general (Ib) con un ácido mineral o ácido inorgánico en un disolvente adecuado.

19. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.

20. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 19, para la regulación del receptor 5-HT₂, para la profilaxis y/o tratamiento de una afección o enfermedad relacionada con

40

215
215

la toma de alimento, 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 tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina),
5 preferiblemente diabetes tipo II causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para el mejoramiento cognitivo, para
10 la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, la ansiedad, afecciones de pánico, depresión, preferiblemente afecciones bipolares, desordenes de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, afecciones neurodegenerativas, preferiblemente
15 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/afección de hiperactividad), preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₂, para
20 la profilaxis y/o el tratamiento de la afección o la enfermedad relacionada con la toma de comida, 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,
25 bulimia, anorexia, caquexia o diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente la diabetes tipo II causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del tracto

41

216
216

gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable.

21. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
5 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.

22. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
10 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una afección o enfermedad relacionada con la toma de alimentos.

23. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
15 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la regulación del apetito.

24. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
20 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.

25. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
25 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.

42

26. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia.
- 5 27. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de anorexia.
- 10 28. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de caquexia.
- 15 29. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de diabetes tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente diabetes tipo II causada por la
- 20 obesidad.
30. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
- 25 afecciones del tracto gastrointestinal.
31. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de

218

un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de síndrome de intestino irritable.

32. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
5 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de ansiedad.

33. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
10 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de depresión.

34. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
15 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones bipolares.

35. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
20 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones de memoria cognitiva.

36. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
25 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos de demencia senil.

yy

219

37. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

5

38. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

10

39. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la Enfermedad de Huntington.

15

40. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

20

41. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de demencias en las cuales predomina el déficit cognitivo.

25

42. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de

45

770
220

un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de psicosis.

43. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
5 más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/afección de hiperactividad).

10 44. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central.

13 45. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Esquizofrenia.

20 46. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un medicamento para el mejoramiento cognitivo.

47. Un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de
25 acuerdo a una o más de las reivindicaciones 9 a 15 y opcionalmente por lo menos uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.

46

43. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 47 para la regulación del receptor 5-HT₂, para la profilaxis y/o el tratamiento de una afección o enfermedad relacionada con la toma de alimento, 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 tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina), preferiblemente diabetes tipo II causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para el mejoramiento cognitivo, para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central, la ansiedad, afecciones de pánico, depresión, preferiblemente afecciones bipolares, afecciones de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, afecciones neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/afección de hiperactividad), preferiblemente para el mejoramiento cognitivo, para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones sistema nervioso central, ansiedad, afecciones de pánico, depresión, preferiblemente afecciones bipolares, afecciones de memoria cognitiva, procesos de demencia senil, afecciones neurodegenerativas, preferiblemente

202
222

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/afección de hiperactividad).

5

49. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.

10 50. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 9 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de una afección o enfermedad relacionada con la toma de alimento.

15

51. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la regulación del apetito.

20 52. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.

25 53. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.

Y8

723
223

54. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de
un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
5 bulimia.

55. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de
un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
10 anorexia.

56. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de
un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
15 caquexia.

57. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de
un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
20 diabetes tipo II (diabetes mellitas no dependiente de
insulina), preferiblemente diabetes tipo II causada por la
obesidad.

58. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
25 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de
un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de
afecciones del tracto gastrointestinal.

49

204
204

59. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de síndrome de intestino irritable.

5

60. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de ansiedad.

10

61. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de depresión.

15

62. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones bipolares.

20

63. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones de memoria cognitiva.

25

64. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de

50

225
125

un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de procesos de demencia senil.

65. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
5 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer.

66. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
10 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Enfermedad de Parkinson.

67. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
15 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Enfermedad de Huntington.

68. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
20 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

69. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o
25 más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de demencias en las cuales predomina el déficit cognitivo.

51

87b
22b

70. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de psicosis.

5

71. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/afección de hiperactividad).

10

72. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central.

15

73. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de esquizofrenia.

20

74. El uso de por lo menos un compuesto de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 10 a 15 para la elaboración de un medicamento para el mejoramiento cognitivo.

52

155
128

substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system,

A and B, together with the carbon atom to which they are bonded, form a saturated or unsaturated, but not aromatic, optionally at least mono-substituted cycloalkyl ring,

and

n is 0;

optionally in form of one of its 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 solvate thereof.

11.- The compounds according to claim 10, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen, F, Cl, Br, cyano, nitro, a linear or branched C_1-C_6 alkyl radical, a linear or branched C_2-C_6 alkenyl radical, a linear or branched C_2-C_6 alkynyl radical, a linear or branched C_1-C_6 -alkoxy, a linear or branched C_1-C_6 -alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, a saturated or unsaturated C_3-C_6 cycloaliphatic radical, a linear or branched C_1-C_6 -alkylcarbonyl radical, phenylcarbonyl or an $-NR^9R^{10}$ group,

preferably H, F, Cl, NO_2 , NH_2 or a C_1-C_2 alkyl radical.

12.- The compounds according to claim 10 or 11, characterized in that R^7 and R^8 , identical or different, wherein R^7 and R^8 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_4 alkyl radical,

preferably hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical, with the proviso that R^7 and R^8 are not hydrogen at the same time.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 12 OCT 2005

WIPO

PCT

Applicant's or agent's file reference ET0027PCT		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2004/008518	International filing date (day/month/year) 29.07.2004	Priority date (day/month/year) 30.07.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/004, C07D209/40, A61P3/04, A61P25/00, C07D401/04, C07D471/04			
Applicant LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. et al.			
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. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 19 sheets, as follows: ☒ 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 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ 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. b. ☐ (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).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 28.02.2005		Date of completion of this report 11.10.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523666 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Authorized Officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2399-8894 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008516

177
177

Box No. I 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 56.2 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

1-48 as originally filed

Claims, Numbers

1-74 received on 02.06.2005 with letter of 30.05.2005

- ☐ 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/EP2004/008516

178
178

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	1-74
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-74
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-74
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70,7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1379
179

Re Item V

1. The following documents are referred to in this communication:

D1: WO-A-02 051837 D2: WO-A-01 12629 D3: WO-A-02 060871

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The compounds of D1 differ from the present compounds owing to the definition of R_p , which may not be a non-aromatic ring.

The compounds of D2 differ from the present compounds owing to the $-SO_2-Ar$ substituent at position 1 of the indole ring.

The compounds of D3 differ from the present compounds e.g. owing to the benzenesulfonic acid substituent at position 5 of the indole ring.

3. The present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

The problem underlying the present application lies in the provision of further indole derivatives effective in the treatment of disorders related to the $5-HT_6$ receptor.

Document D1 discloses $5-HT_6$ receptor ligands, which differ from the present compounds in that the substituent at position 1 of the indole ring is $-SO_2-Ar$ rather than the present $-SO_2-CH(A)(B)$ wherein A and B form a saturated or unsaturated, but not aromatic cycloalkyl ring. D1 itself teaches that the Ar group may be replaced by C_1-C_6 alkyl (see D1, claim 1), but not with cycloalkyl. In D2 and D3 there is also no hint that the aryl group of D1 may be exchanged for a cycloalkyl group as a solution to the above-mentioned problem.

Representative data for the present compounds is given on page 47 of the description. It is therefore credible that the above-mentioned problem has actually been solved.

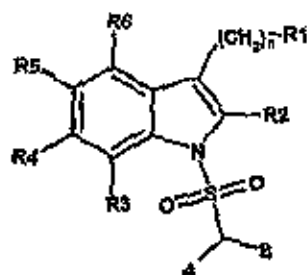
5

Re Item VIII

1. Although claims 1 and 10 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.
2. The reason for the proviso found in claim 1 is not clear (Article 6 PCT; see also Rule 5.1(a)(ii) PCT).
3. The optional features in the claims, i.e. the definitions following the term "preferably" (see e.g. claims 2, 3, 11, 12, 15, 48), have no limiting effect on said claims. For the sake of clarity (Article 6 PCT) these preferred embodiments should therefore be claimed in separate dependent claims (Rule 6.4 PCT).
4. Claims 1 and 10 lack conciseness (Article 6 PCT) since the formulae Ia and Ib include a linker $(CH_2)_n$ although $n = 0$ i.e. the linker does not exist.
5. The description is not in conformity with the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT (see reference in description to formula Ic).

181
182CLAIMS

1. Sulfonamide compounds of general formula (Ia),



(Ia)

5 wherein

10 R^1 represents a $-NR^7R^8$ radical or a saturated or unsaturated, optionally at least *mono*-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing cycloaliphatic radical, 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,

15 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen, halogen, cyano, nitro, a saturated or unsaturated, linear or branched aliphatic radical, a linear or branched alkoxy radical, a linear or branched alkylthio radical, hydroxy, trifluoromethyl, a saturated or unsaturated cycloaliphatic radical, an alkylcarbonyl radical, a phenylcarbonyl or a $-NR^9R^{10}$ group,

20 R^7 and R^8 , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, optionally at least *mono*-substituted linear or branched aliphatic radical,

+

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

R^7 and R^8 , together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one further heteroatom as a ring member containing heterocyclic ring 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^9 and R^{10} , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

or

R^9 and R^{10} , together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one further heteroatom as a ring member containing heterocyclic ring 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,

A and B, together with the carbon atom to which they are bonded, form a saturated or unsaturated, but not aromatic, optionally at least mono-substituted cycloalkyl ring,

and

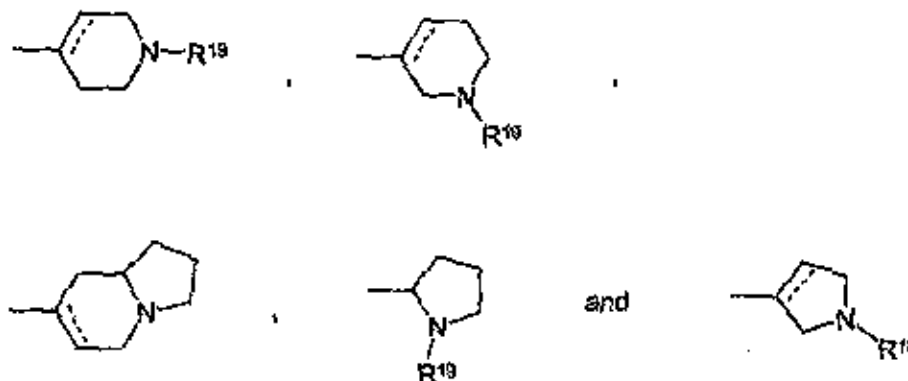
183
183

n is 0,

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 solvate thereof.

2. The compounds according to claim 1, characterized in that R^1 represents a NR^7R^8 radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing 5- or 6-membered cycloaliphatic radical, 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, whereby the rings of the ring system are 5- or 6-membered,

preferably a NR^7R^8 radical or a radical chosen from the group consisting of



wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond, and R^{19} 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.

184
184

- 3.- The compounds according to claim 1 or 2, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen, F, Cl, Br, cyano, nitro, a linear or branched C_{1-6} alkyl radical, a linear or branched C_{2-6} alkenyl radical, a linear or branched C_{2-6} alkynyl radical, a linear or branched C_{1-6} alkoxy, a linear or branched C_{1-6} alkylthio, hydroxy, trifluoromethyl, a saturated or unsaturated C_{3-8} cycloaliphatic radical, a linear or branched C_{1-6} alkylcarbonyl radical, phenylcarbonyl or an $-NR^8R^{10}$ group,

preferably H, F, Cl, NO_2 , NH_2 or a C_{1-2} alkyl radical.

- 4.- The compounds according to one or more of claims 1 to 3, characterized in that R^7 and R^8 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_{1-10} alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted, C_{2-10} alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted, C_{2-10} alkynyl radical or

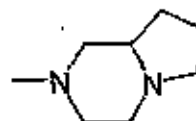
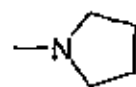
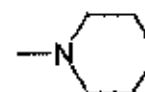
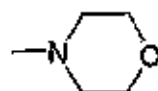
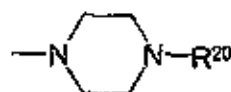
R^7 and R^8 , together with the bridging nitrogen form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one further heteroatom as a ring member containing 5- or 6-membered heterocyclic ring which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered.

- 5.- The compounds according to claim 4, characterized in that R^7 and R^8 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched C_{1-10} alkyl radical or

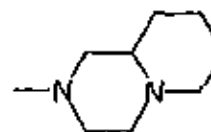
R^7 and R^8 , together with the bridging nitrogen atom form a radical chosen from the group consisting of

10

185



and



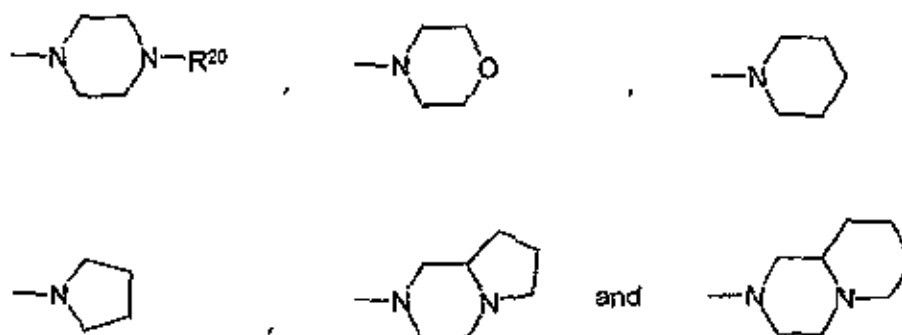
wherein R^{20} , if present, is hydrogen, a linear or branched C_1-C_6 alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a C_1-C_2 alkyl radical.

- 6.- The compounds according to one or more of claims 1 to 5, characterized in that R^9 and R^{10} , 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 or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_{10} alkynyl radical or

R^9 and R^{10} , together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one further heteroatom as a ring member containing 5- or 6-membered heterocyclic ring, 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 whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered.

- 7.- The compounds according to claim 6, characterized in that R^9 and R^{10} , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched C_1-C_{10} alkyl radical, or

R^9 and R^{10} , together with the bridging nitrogen atom form a radical chosen from a group consisting of



wherein R^{20} , if present, is 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.

8.- The compounds according to one or more of claims 1-7, characterized in that A and B, together with the carbon atom to which they are bonded, form a C_3 - C_8 cycloalkyl ring, preferably a cyclohexyl ring.

9.- The compounds according to one or more of claims 1-8, characterized in that the compound is selected from a group consisting of

[1] 1-Cyclohexanesulfonyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)-5-nitro-1H-indole,

[2] 5-Chloro-1-cyclohexanesulfonyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)-1H-indole,

[3] 5-Amino-1-cyclohexanesulfonyl-3-(1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-yl)-1H-indole and

[4] 1-Cyclohexanesulfonyl-5-fluoro-3-(1,2,3,5,8,8a-hexahydro-Indolizine-7-yl)-1H-indole hydrochloride

and their corresponding salts and solvates.