

04



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-7738

54. TÍTULO Derivados de 6-indolilsulfonamidas, su
preparación y su uso como moduladores de 5-HT-6

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 31/4045, C07D
209/08, 409/12, 513/04, AGIK 31/429, AGIP. 3/04, 28/24, 25/16.

71. SOLICITANTE Laboratorios del Dr. Esteve S.A.

DOMICILIO Barcelona, España.

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D' Aleman

22. BOGOTÁ, D. C., Enero 26, 2006.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-02-28

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. Dirección: Avenida Mare de Deu de Montserrat 221, E-08026 Barcelona, España Nacionalidad o domicilio: Barcelona, España Lugar de constitución: España		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
	Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: 1. MERCE VIDAL, Ramon; 2. CODONY SOLER, Xavier; DORDALZUERAS, Alberto Dirección: 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 Nacionalidad o Domicilio: Todos lo anteriores, Españoles		
5) PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008510 Fecha: Julio 29, 2004 Publicación Internacional No. WO2005/013976 A1 Fecha: Febrero 17, 2005			
6) Título (54) DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MODULADORES DE 5-HT-6			
7) Clasificación Internacional: A61K 31/4045, C07D 209/08, 409/12, 513/04, A61K 31/429, A61P 3/04, A61P 25/24, 25/16,			
8) PRIORIDAD	33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	ESPAÑA	JULIO 30, 2003	P200301810
9) Comprobante de pago N°. 06-6,525 Fecha: Enero 25, 2006			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario. Ver reverso de esta pagina			

W2.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007730 00000000
Fecha (AMD): 2006-01-27 17:36:49
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FAGE NRCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 6,325
FECHA : ENERO 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	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	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

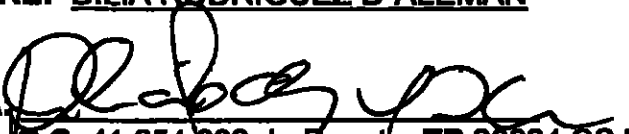
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante 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 Bogotá TP 20824 CSJ

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/013976 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4045,
C07D 209/08, 409/12, 513/04, A61K 31/429, A61P 3/04

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008510

(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, 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.

(22) International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P 200301810 30 July 2003 (30.07.2003) ES

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KH, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): LABO-
RATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. [ES/ES]; Avenida
Mare de Deu de Montserrat 221, E-08026 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

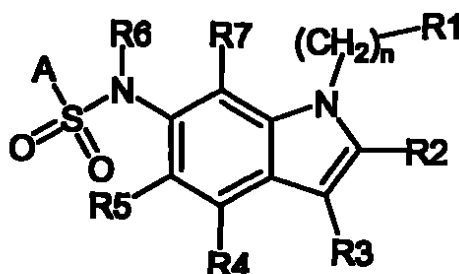
(75) Inventors/Applicants (for US only): MERCE VI-
DAL, Ramon [ES/ES]; C/Casanova 264 4^a 1a, E-08021
Barcelona (ES). CODONY SOLER, Xavier [ES/ES];
C/Lepanto 71-77 2^a 1a, E-08016 Barcelona (ES).
DORDALZUERAS, Alberto [ES/ES]; C/Maladeta 26, 3^a
3a, E-08016 Barcelona (ES).

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-6 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 AS MODULATORS

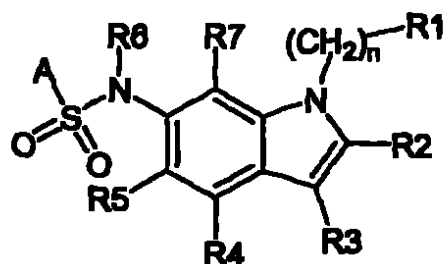


(57) Abstract: The present invention refers to new sulfonamide derivatives, of general formula (1a, 1b, 1c) optionally in the form of one of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, their racemate, or in the form of a mixture of at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, at any mixture ratio or their salts, preferably the corresponding, physiologically acceptable salts, or corresponding solvates; to the process for their preparation, to their application as medicaments in human and/or veteri-
nary therapeutics, and to the pharmaceutical compositions containing them.

INDOL-6 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS 5-HT₆ RECEPTOR MODULATORS

AS

- 5 The present invention relates 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, a 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 in medicaments in human and/or veterinary therapeutics, and to pharmaceutical compositions containing them.

The new compounds of the present invention can be used in the pharmaceutical industry as intermediates and for the manufacture of
20 medicaments.

The superfamily of serotonin receptors (5-HT) comprises 7 classes (5-HT₁-5-HT₇), which cover 14 human subclasses [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. The 5-HT₆ receptor has been the last
25 serotonin receptor identified by molecular cloning in rats [F.J. Monnema, et al., *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., 1998, 66, 47]. The compounds with an affinity for the 5-HT₆ 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-HT₆ receptor are useful for treating anxiety, depression and cognitive memory disorders [M. Yoshioka, 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-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ receptor antagonist activity.

Patent application EP 0 733 628 discloses sulfonamides derived from indole with 5-HT_{1F} receptor antagonist activity, useful for the treatment of migraines.

Furthermore, it has been shown that the 5-HT₆ receptor plays a role in the ingestion of food [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

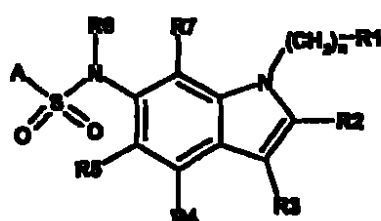
Eating disorders, particularly obesity, are a serious and increasingly frequent threat for the health of humans from all ages, since these diseases increase the risk of developing other serious and even mortal diseases, preferably diabetes and coronary artery diseases.

Therefore, an object of the present invention was to provide new compounds, particularly suitable as active substances in medicaments, preferably in medicaments for 5-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, 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-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

It has been found that the indol-8-yl sulfonamide compounds of general formulas (Ia, Ib, Ic) described below show an affinity for the 5-HT₆ receptor. These compounds are therefore suitable for the manufacture of a medicament 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-HT₂ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

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



(Ia)

wherein

- 10 R¹ represents a -NR⁸R⁹ 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

- R², R³, R⁴, R⁵ and R⁷, 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 optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,
- 20

R⁸ represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

-5-

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,

10

or

- 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
15 contain at least one further 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 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,

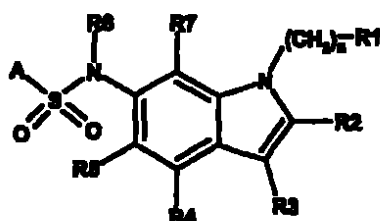
- 25 and

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

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

salt thereof, or a corresponding solvate thereof.

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



(Ib)

wherein

R^1 is a $-NR^6R^6$ radical,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

R^6 represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

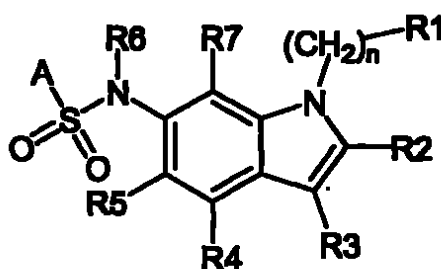
R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_4 aliphatic radical,

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,

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

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

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



(Ic),

wherein

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

-8-

R^6 represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

5 R^6 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

or

10 R^6 and R^6 , 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 may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing
15 mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system,

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
20 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, a racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers and/or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable
30 salt thereof, or a corresponding solvate thereof.

-9-

If one or more of the moieties R^2 to R^9 represents 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 mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, each of these substituents may, unless otherwise defined, preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, 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 perfluoroalkyl, linear or branched C_1 - C_6 perfluoroalkoxy and benzyl, more preferably chosen from the group consisting of linear or branched C_1 - C_6 alkyl and benzyl.

The heteroatoms of said cycloaliphatic radical and/or of the mono- or bicyclic cycloaliphatic ring may, independently from one another, be chosen preferably 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 may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally one heteroatom as a ring member containing mono- or

-10-

bicyclic ring system, each one of these substituents may, unless otherwise defined, preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkyl, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkoxy and benzyl, more preferably from the group consisting of linear or branched C₁-C₆ alkyl and benzyl.

If the heterocyclic ring contains one or more additional heteroatoms, and/or if one or both mono- or bicyclic rings contain one or more additional 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 an optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and which may be substituted by one or more substituents, each of these substituents may preferably be chosen, unless otherwise defined, from the group consisting of hydroxy, halogen, linear or branched C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, -O-phenyl, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkyl, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkoxy, an optionally at least mono-substituted phenyl and 5- to 6-membered heteroaryl, more preferably from the group consisting of halogen, linear or branched C₁-C₆ alkyl, -O-phenyl, optionally at least mono-substituted phenyl and 5- to 6-membered heteroaryl, even more preferably from the group consisting of fluorine, chlorine, -O-phenyl, linear or branched C₁-C₆ alkyl, optionally at least mono-substituted phenyl and 5- to 6-membered heteroaryl.

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

5

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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, trifluoromethyl radical, cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical, wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl.

10

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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkyl, linear or branched C₁-C₆ 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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, trifluoromethyl radical, cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical, wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl.

15

20

25

If one or more of the substituents R², R³, R⁴, R⁶ and R⁷ represents an alkoxy radical, said radical may have 1 to 6, preferably 1 to 3 carbon atoms.

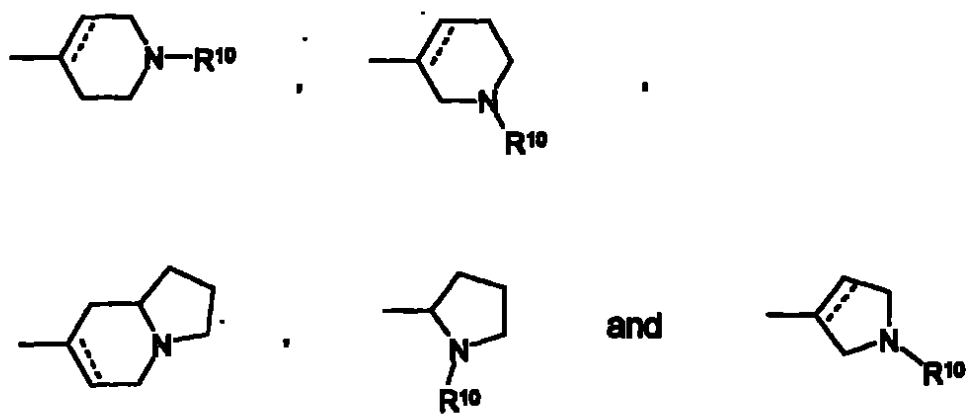
30

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.

-12-

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, 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,

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



wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond, and 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 to R^9 , A and n are defined as above.

Also preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ia), wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched C_1 - C_6 alkoxy radical, 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^4 , R^5 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

even more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen,

and R^1 , R^5 , R^8 , R^9 , A and n are defined as above.

10

Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein R^8 , 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,

15

more preferably R^8 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

20

even more preferably R^8 represents hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical,

and R^1 - R^5 , R^7 - 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,

25

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,

30

-14-

the other one represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical with at least five carbon atoms,

5 or

R^8 and R^9 , 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
10 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, 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,

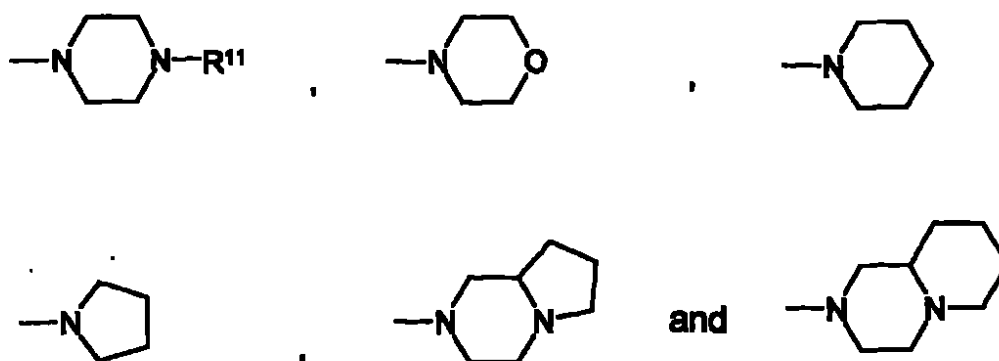
20 with the proviso that R^8 and R^9 are not hydrogen at the same time, and if one of them, R^8 or R^9 , is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_4 aliphatic radical, the other one of them is a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally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

25

or

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

-15-



wherein R^{11} 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^7 , A and n are defined as above.

5

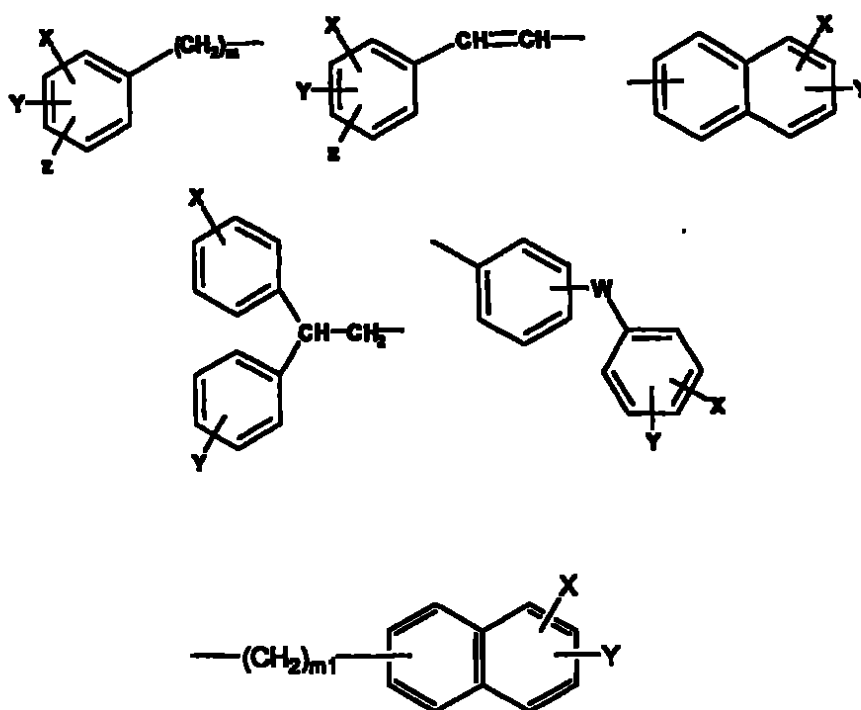
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C_1 - C_8

10 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,

15 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

-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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or
 branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -
 NR¹²R¹³ radical,

10 wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or
 branched C₁-C₈ alkyl,

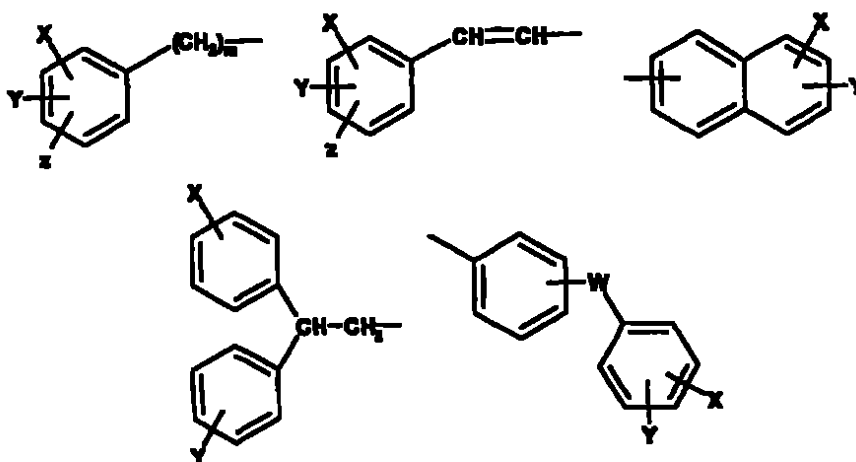
W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group
 or a NR¹⁴ radical,

15 wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

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

20 m1 is 1 or 2, preferably 2, and R¹-R⁹ 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 C₁-C₆ alkylene group, an optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkynylene group, and/or 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, 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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,
- wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group

-18-

or a NR^{14} radical,

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

5 and

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

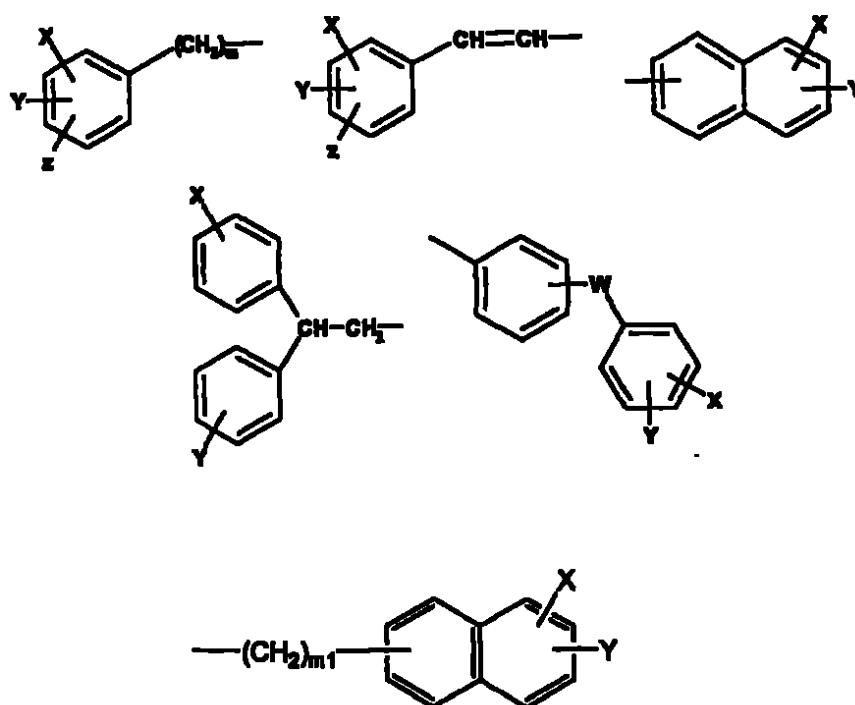
and $\text{R}^1\text{-R}^9$ and n are defined as above.

10

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein A represents an 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_{1-2} alkylene group,

15

or a radical chosen from the group consisting of



20

-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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a - NR¹²R¹³ radical,

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₈ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

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

m1 is 1 or 2, preferably 2, and R¹-R⁹ 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 R¹ to R⁹ and A are defined as above.

Those most preferred compounds of general formula (Ia) are selected from the group consisting of

[9] 5-Chloro-3-methyl-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-Indol-6-yl]-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

[10] N-(1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-Indol-6-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,

[11] N-[1-[2-Pyrrolidin-1-yl]ethyl]-1H-Indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

-20-

[12] 6-Chloro-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

5 [13] 4-Phenyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide

[14] 2-(Naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-ethansulfonamide,

10

[15] 4-Phenoxy-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide and

[16] 3,5-Dichloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide,

15

and their corresponding salts and solvates.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each
 20 represent hydrogen, C_1 - C_6 alkoxy radical, 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,

25 more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each
 30 represent hydrogen,

and R^1 , R^6 , R^8 , R^9 , A and n are defined as above.

Sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^6 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^6 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

more preferably R^6 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical,

and R^1-R^5 , R^7-R^9 , A and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein 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, and R^1-R^7 , A and n are defined as above.

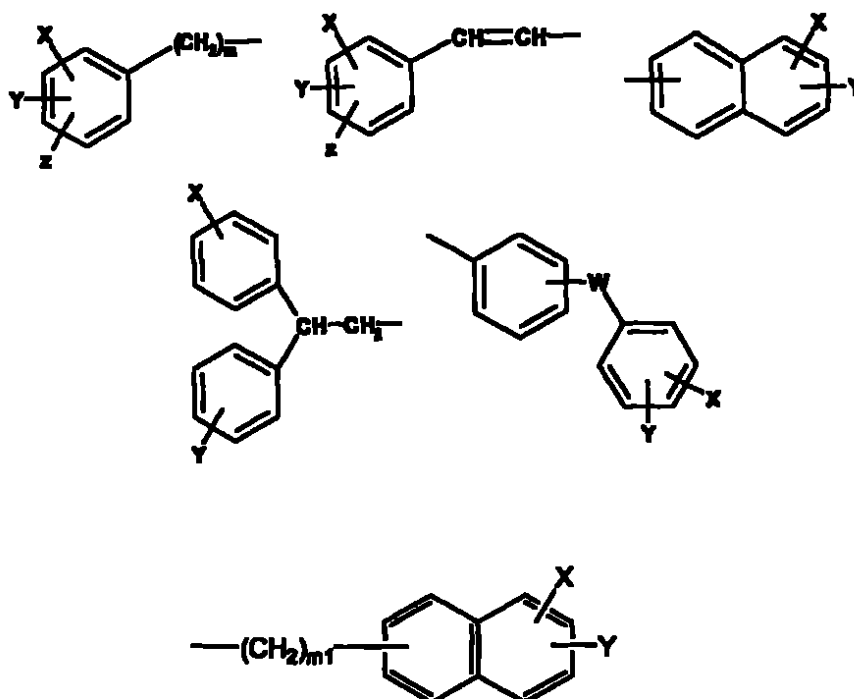
Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ib) wherein R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical, with the proviso that R^8 and R^9 are not hydrogen at the same time, and R^1-R^7 , A and n are defined as above.

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_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,

-22-

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



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical
 10 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

15 wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

20

-23-

wherein R^{14} is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl,

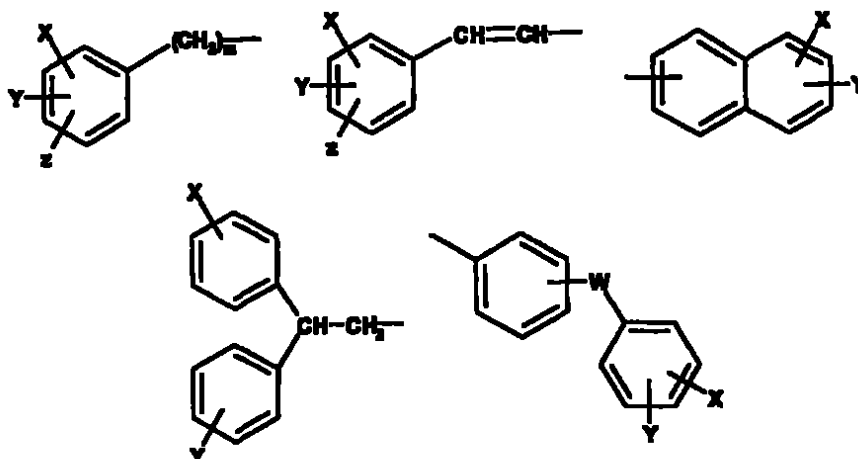
m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

5 m1 is 1 or 2, preferably 2 and R^1-R^9 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_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



20 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 $-NR^{12}R^{13}$ radical,

-24-

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

5 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,

10 and

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

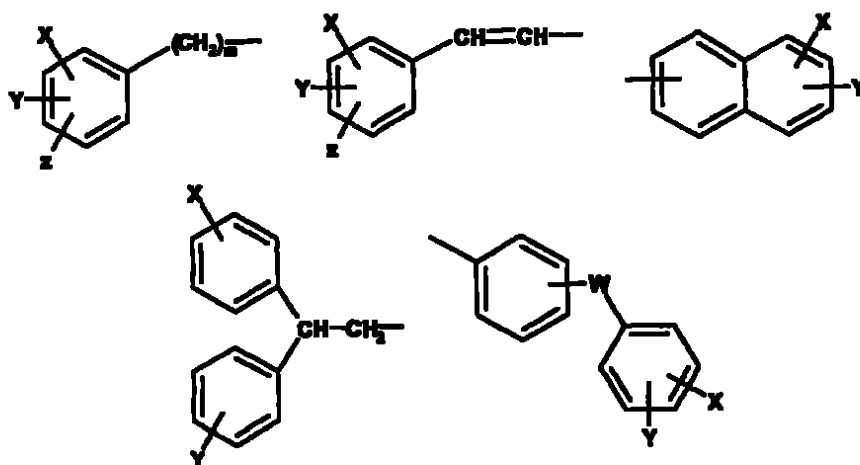
and R^1 - R^9 and n are defined as above.

15

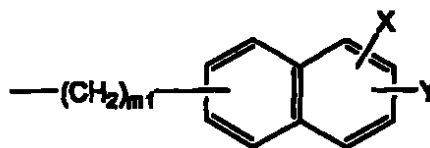
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents an heteroaryl radical selected from the group consisting of benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine,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

20

or a radical chosen from the group consisting of



-25-



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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl,

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

m1 is 1 or 2, preferably 2 and R¹-R⁹ 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 R¹ to R⁹ and A are defined as above.

Those most preferred compounds are sulfonamide derivatives of general formula (Ib), selected from the group consisting of

[1] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indol-6-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

-26-

- [2] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [3] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- 5 [4] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- [5] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 10 [6] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide,
- [7] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 15 [8] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,

and their corresponding salts and solvates.

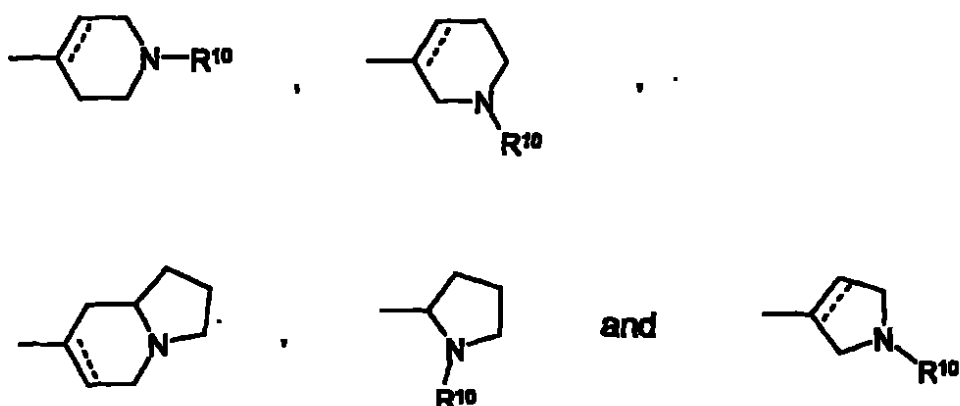
20

Furthermore, 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, optionally at least one heteroatom as a ring member containing 5- or 6-membered cycloaliphatic radical, which may be

25 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,

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

-27-



wherein, if present, the dotted line represents an optional chemical bond, and 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 to R^9 , A and n are defined as above.

Also preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ic), wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched C_1-C_6 alkoxy radical, 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^4 , R^5 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^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen,

and R^1 , R^6 , R^8 , R^9 , A and n are defined as above.

-28-

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R^6 , represents 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, a linear or branched, optionally at least
5 mono-substituted C_2-C_8 alkynyl radical,

more preferably R^6 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_8 alkyl radical,

10 even more preferably R^6 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical,

and R^1-R^5 , R^7-R^8 , A and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, 15 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,

20 or

R^8 and R^9 , 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
25 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,
and R^1-R^7 , A and n are defined as above.

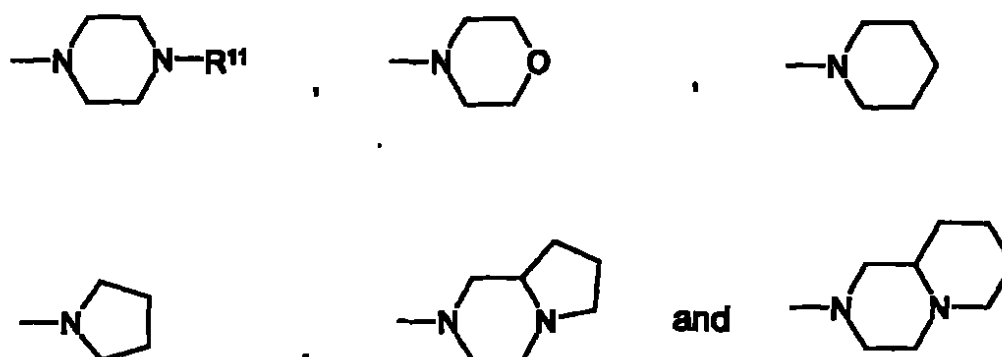
30

-29-

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

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



wherein R^{11} 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,

- 10 and R^1 - R^7 , A and n are defined as above.

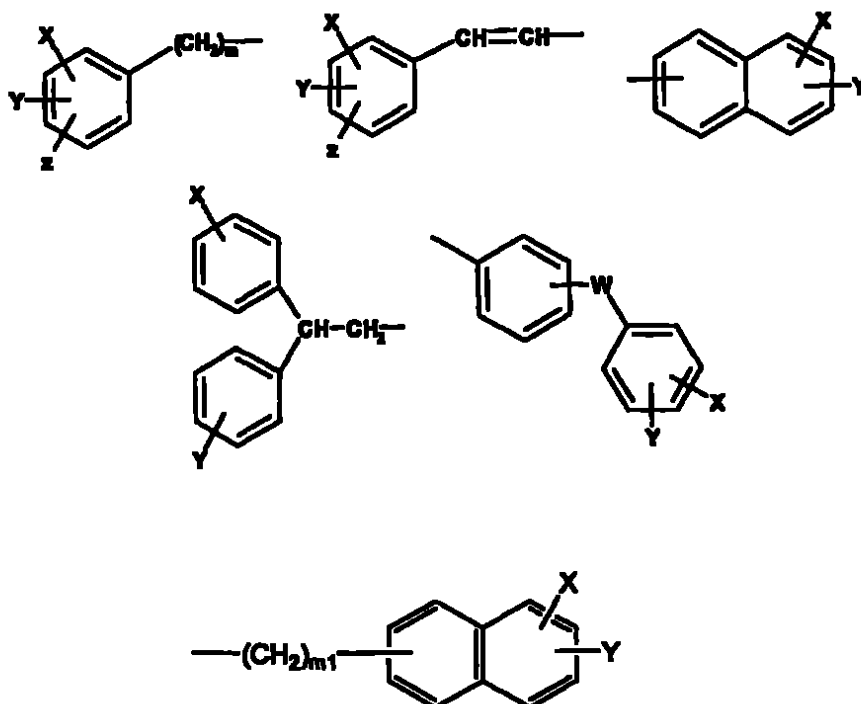
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered,

- 15 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,

- 20 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,

-30-

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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

10

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₈ alkyl,

- 15 W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

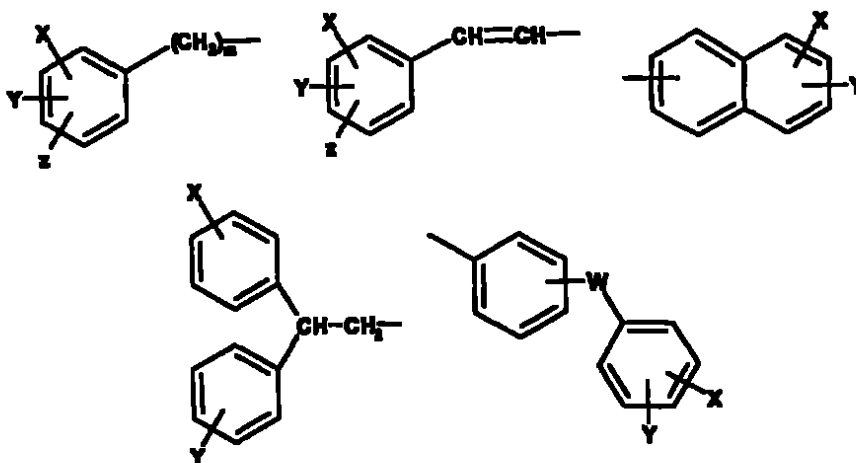
wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

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

m1 is 1 or 2, preferably 2 and R¹-R⁹ and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) 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 C₁-C₈ alkylene group, an optionally at least mono-substituted C₂-C₈ alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C₂-C₈ alkynylene group, and/or
 10 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,
 15 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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,
 20

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₈ alkyl,

-32-

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

5 wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

and

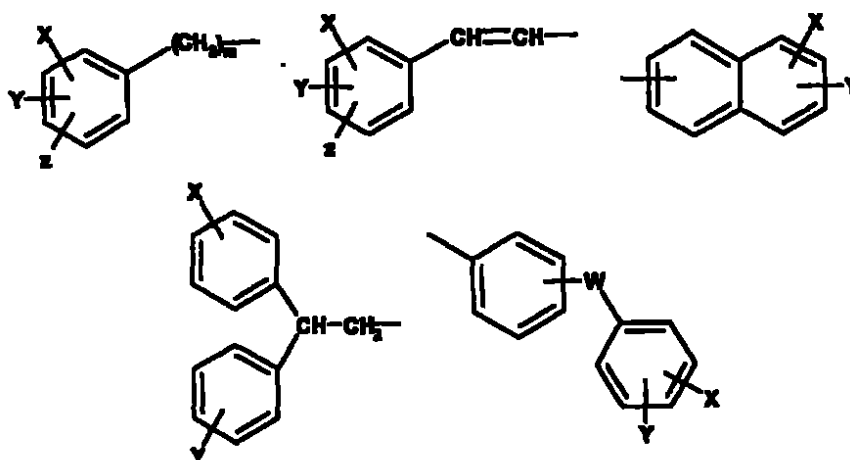
m is 0, 1, 2, 3 or 4.

10

and R¹-R⁹ and n are defined as above.

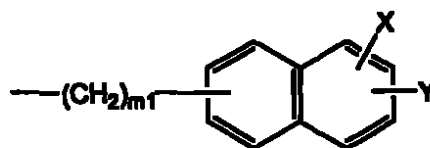
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein A represents an heteroaryl radical selected from the group consisting of
 15 benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl, phenyl and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C₁₋₂ alkylene group,

or a radical chosen from the group consisting of



20

-33-



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 C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

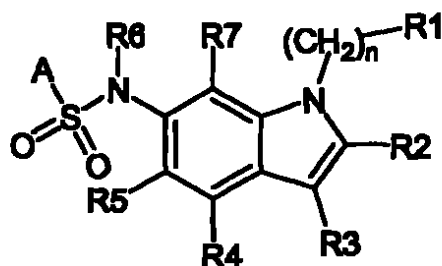
wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl,

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

m1 is 1 or 2, preferably 2 and R¹-R⁹ 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 R¹ to R⁹ and A are defined as above.

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



(Ic),

5

wherein

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

10 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 each represent hydrogen,

R^8 represents hydrogen,

15 R^8 and R^9 , identical or different, each represent methyl, ethyl, n-propyl or n-propyl, more preferably methyl,

or

20 R^8 and R^9 , together with the bridging nitrogen atom form a 5- or 6-membered heterocyclic ring, more preferably form a pyrrolidine ring or a piperidine ring

and

25 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_{1-2}

-35-

alkylene group,

and n is 2,

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

10

Those most preferred compounds are sulfonamide derivatives of general formula (Ic), selected from the group consisting of

- 15 [1] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [3] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- 20 [4] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- [5] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 25 [6] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-2-(naphthalene-1-yl)ethanesulfonamide,
- [7] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 30

-36-

- [8] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- 5 [9] 5-Chloro-3-methyl-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [10] N-(1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl)-naphthyl-2-sulfonamide,
- 10 [11] N-[1-[2-Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [12] 6-Chloro-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [13] 4-Phenyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide
- [14] 2-(Naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-ethansulfonamide,
- 20 [15] 4-Phenoxy-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide and
- [16] 3,5-Dichloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide,
- 25 and their corresponding salts and solvates.

The present invention likewise refers to the salts, preferably the 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, 30 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*-

-37-

toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc.

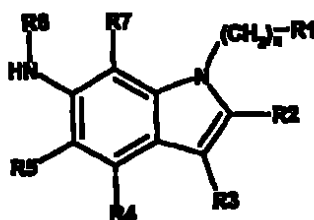
Below, the expression sulfonamide derivatives of general formula (I) refers to one or more compounds of general formula (Ia) and/or to one or more compounds of general formula (Ib) and/or to one or more compounds of general formula (Ic), respectively, and optionally in form of one of their stereoisomers, 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 solvate thereof.

Another aspect of the present invention consists of a process for preparing the new derivatives of general formula (I), wherein R^1 - R^8 , n and A have the previously indicated meaning, according to which at least one 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 with at least one substituted 6-aminindole of general formula (III), or one of its suitably protected derivatives;



(III)

wherein R^1 - R^7 and n have the previously indicated meaning, and, if necessary, the protective groups are removed in order to obtain the corresponding

sulfonamide derivative of formula (I), which can be purified and/or isolated by means of conventional methods known in the prior art.

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, 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.

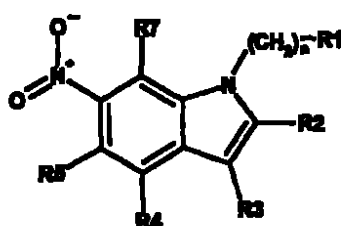
The reaction is preferably carried out in the presence of a suitable base, for example, an inorganic base, more preferably alkaline metal hydroxides and alkaline metal carbonates, or in the presence of an organic base, more preferably triethylamine, N-ethylisopropylamine or pyridine.

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

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

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

The compounds of general formula (II) are commercially available, or they can 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, Synthesis, 1969, 1, 3]. The compounds of general formula (III) can also be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in the literature [Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylobiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists. WO 9532967 A1 19951207; Basanagoudar, L.D.; Siddappa, S. Cyanoethylation of nitroindoles. Journal of the Indian Chemical Society (1972), 49 (8), 811-13.; Chen, Guoqing; Adams, Jeffrey; Bemis, Jean; Booker, Shon; Cal, Guolin; Croghan, Michael; Di Pietro, Lucian; Dominguez, Cella; Elbaum, Daniel; Germain, Julie; Geuns-Meyer, Stephanie; Handley, Michael; Huang, Qi; Kim, Joseph L.; Kim, Tae-seong; Kiselyov, Alexander; Ouyang, Xiaohu; Patel, Vinod F.; Smith, Leon M.; Stec, Markian; Tasker, Andrew; Xi, Ning; Xu, Shimin; Yuan, Chester Chenguang. Preparation of heterocyclalkylamine derivatives as remedies for angiogenesis mediated diseases. WO 0266470 A1 20020829. European Journal of Medicinal Chemistry, 23 (4), 373-7; 1988]. One of them consists of nitro group reduction of derivatives of general formula (IV) by methods known in the art, as for example YAMASHKIN, S.A.; YUROVSKAYA, M.A.; Chem Heterocycl Compd (N.Y.), 1999, 35 (12), 1426-1432. BOOTHROYD, S.R.; KERR, M.A.; Tetrahedron Lett, 1995, 36 (14), 2411-2414. MACOR, J.E.; POST, R.; RYAN, K.; Synth Commun, 1993, 23 (1), 65-72,



(IV)

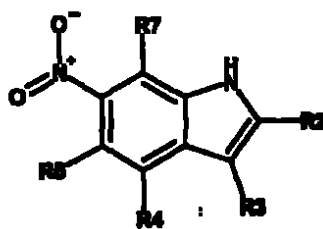
wherein R^1 - R^7 and n have the previously indicated meaning, or one of their suitably protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are

-40-

removed in order to obtain the corresponding amine of general formula (III), which can be purified and/or isolated by means of conventional methods known in the prior art.

- 5 The compounds of general formula (IV) can also be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in the European Journal of Medicinal Chemistry, 23 (4), 373-7; 1988; Farmaco, 51 (1), 75-8; 1996; Heterocycles, 55 (6), 1151-1159; 2001; Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David
10 Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT_{1D} antagonists, WO 9532967 A1 19951207.

- One of them consists in the alkylation of nitro derivatives of general formula (IV) by methods known in the art: MACCHIA, M.; MANERA, C.;
15 NENCETTI, S.; ROSSELLO, A.; BROCCALI, G.; LIMONTA, D.; Farmaco, Ed Sci [FRPSAX] 1996, 51 (1), 75-78. BHAGWAT, S. S.; GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 35 (12), 1847-1850. BRATTON, L.D.; ROTH, B.D.; TRIVEDI, B.K.; UNANGST, P.C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108,



(V)

- 20 wherein R²-R⁷ and n have the previously mentioned meaning, or one of their suitably protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are removed in order to obtain the corresponding amine of general formula (III), which can be purified and/or isolated by means of conventional methods known in the prior art.

25

The compounds of general formula (V) are commercially available or can also be prepared according to standard methods known in the prior art, as for example OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N.H.; Tetrahedron Lett [TELEAY] 1999, 40 (8), 1117-1120. VOROB'EVA, S.L.; BUYANOV, V.N.; SUVOROV, N.N.; Khim Geterosikl Soedin [KGSSAQ] 1991, (5), 636-637. KATRITZKY, A.R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proceed Int [OPPIAK] 1991, 23 (3), 357-363. MOSKALEV, N.; MAKOSZA, M.; Heterocycles [HTCYAM] 2000, 52 (2), 533-536.

10 The respective literature descriptions are incorporated by 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^5 , R^7 - R^9 , A and n have the previously indicated meaning and R^6 is an alkyl radical, preferably a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_9 alkyl radical, by alkylation of a sulfonamide derivative of general formula (I), wherein R^1 - R^5 , R^7 - R^9 , n and A have the previously indicated meaning, and R^6 is a hydrogen atom, with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate.

20 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 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

-42-

used.

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

Preferably, the resulting sulfonamide derivative of general formula (I) can be isolated by filtration, concentrating the filtrate under reduced pressure, adding water and, if necessary, adjusting the pH so that a solid which can be
10 isolated by filtration is obtained; or it can be 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
15 compounds of general formula (I), may be prepared by means of conventional 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
20 acid, or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, 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.

25 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, phosphoric acid, sulphuric acid or nitric acid, and the addition salts of organic acids, more preferably
30 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.

5

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 can be done by means of using 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 can be removed in a suitable subsequent stage by methods known in the prior art. The respective literature descriptions are incorporated by reference and form part of the disclosure.

10
15

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

20

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-6-yl sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in the form of one of its stereoisomers, preferably enantiomer or diastereomer, 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 at least one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

25

30

-44-

This medicament is suitable 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, 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-HT₆ 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-6-yl sulfonamide derivative of general formula (Ia), optionally in the 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 at least one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

This medicament is suitable 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,

-45-

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),

more suitable for 5-HT₂ 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.

15

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-6-yl sulfonamide derivative of general formula (Ib), optionally in the 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 at least one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

25 This medicament is suitable for 5-HT₂ 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),
30 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
5 or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),

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,
10 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.

15 Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-6-yl sulfonamide derivative of general formula (Ic), optionally in the 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
20 corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally at least one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

This medicament is suitable for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis
25 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
30 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

-47-

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
5 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 can preferably be administered to all ages, namely children,
10 adolescents and adults.

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in the form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in
15 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-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the
20 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,
25 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-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

-48-

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ia), optionally in the 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-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, 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,

preferably for the manufacture of a medicament 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.

30

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ib), optionally in the 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-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, 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-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans,

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 multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ 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 (Ic), optionally in the 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-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, 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-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

The preparation of the corresponding pharmaceutical compositions as well as the formulated medicaments can be carried out by means of 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
5 medicaments prepared according to the present invention, can, in addition to at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in the 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
10 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.

15 As the skilled persons in the art also knows, 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.

20 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.

25 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.

30 Medicaments suitable for oral or percutaneous use can 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.

-52-

Suitable sustained release forms, as well as the materials and methods for the preparation thereof, are known in the prior 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);
5 "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel 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),
10 Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", 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.

15 The medicament of the present invention may also have at least one 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
20 and methods suitable for preparing enteric coatings are also known in the prior art.

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

The medicament 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
30 sulfonamide derivative of general formula (I) are administered per patient per day. The total daily dose can be administered to the patient in one or more doses.

Pharmaceutical Methods:**BINDING TO THE 5HT₂ SEROTONIN RECEPTOR**

5

HEK-293 cell membranes expressing the recombinant human 5HT₂ 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. Craig, 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], with slight modifications. The commercial membrane is diluted (1:40 dilution) with the binding buffer: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA (pH 7.4). The radioligand used is [³H]-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_i, nM) are calculated by non-linear regression analysis using the EBDA/LIGAND program [Munson and Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220].

30

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
5 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
10 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)
15 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
20 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 5HT₂ serotonin receptor,
25 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:**Example 1.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indole-6-yl]-5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide**

5

185.6 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 6-amino-1-(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 alkalized 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 180 mg (67%) of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-6-yl]-5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide as an amorphous solid.

10

Example 2.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-naphthalene-2-sulfonamide

20

187 mg (80%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 150 mg (0.66 mMol) of 2-naphthalenesulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

25

-56-

Example 3.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide

157 mg (67%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol) of 1-naphthalenesulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

Example 4.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

170 mg (67%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 170 mg (0.66 mMol) of 6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

Example 5.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide

184 mg (73%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 167 mg (0.66 mMol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

Example 6.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide

100 mg (40%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 168 mg (0.66 mMol) of 2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

Example 7.- Preparation of N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide

190 mg (73%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 177 mg (0.66 mMol) of 4-phenoxybenzenesulfonyl chloride, by means of the process described in the Example 1, as a solid.

Example 8.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole-6-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide

100 mg (41%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-Indole and 162 mg (0.66 mMol) of 3,5-dichlorobenzenesulfonyl chloride, by means of the process described in Example 1, as a solid.

Example 9.- Preparation of 5-Chloro-3-methyl-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-Indol-6-yl]-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide

165 mg (58 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-Indol and 188 mg (0.66 mMol) of 5-chloro-3-methyl-benzo[b]-thiophene-2-sulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as a solid.

Example 10.- Preparation of N-(1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-Indol-6-yl)-naphthyl-2-sulfonamide

142 mg (57 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-Indol and 150 mg (0.66 mMol) of naphthalenesulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as a solid.

-58-

Example 11.- Preparation of N-[1-[2-Pyrrolidin-1-yl]ethyl]-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide

166 (66 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 150 mg (0.66 mMol) naphthalenesulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as a solid.

Example 12.- Preparation of 6-Chloro-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

170 mg (59%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 170 mg 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as a solid.

Example 13.- Preparation of 4-Phenyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)benzenesulfonamide

205 mg (77%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 169 mg (0.66 mmol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as an oil.

Example 14.- Preparation of 2-(Naphthyl-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)-ethansulfonamid

182 mg (68%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 182 mg (0.66 mmol) of 2-naphthalene-ethansulfonyl chloride by means of the process described in Example 1 as a solid.

Example 15.- Preparation of 4-Phenoxy-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide

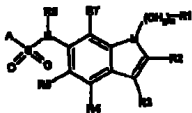
185 mg (87%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
5 mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 177 mg (0.66 mmol)
of 4-phenoxybenzenesulfonyl chloride by means of the process described in
Example 1 as a solid.

**Example 16.-Preparation of 3,5-Dichloro-N-(1-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-1H-indol-6-yl)-
10 benzenesulfonamide**

122 mg (46%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
mMol) of 6-amino-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol and 162 mg (0.66 mmol)
of 3,5-dichlorobenzenesulfonyl chloride by means of the process described in
15 Example 1 as a 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
20 compounds of the present invention are indicated in the following table.



Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300MHz), δ (solvent)
1	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	H	H	H	2		amorphous	3422 3247 2943 1487 1340 1158 1114 1080 882 651,557	2.19 (s, 6H) 2.55 (t, 2H, J=6.7 Hz) 4.13 (t, 2H, J=6.7 Hz) 6.42 (d, 1H, 3.1 Hz) 6.69 (dd, 1H, J=8.3 Hz, J=1.9 Hz); 7.13 (d, 1H, 3.1 Hz) 7.23 (m, 1H) 7.45-7.37 (m, 2H) 7.63 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.69 (d, 1H, J=8.6 Hz) (DMSO-d ₆)
2	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	H	H	H	2		140-143	3422 3248 2935 2780 1488 1336 1169 1132 1074 753 711 678 553	2.19 (s, 6H) 2.55 (t, 2H, J=7.0 Hz) 4.11 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.39 (d, 1H, J=3.1 Hz) 6.67 (dd, 1H, J=8.3 Hz, J=1.4 Hz) 7.10 (d, 1H, J=3.1 Hz) 7.19 (s, 1H) 7.39 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.49-7.05 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J=1.6 Hz) 7.81 7.88 (m, 3H) 8.29 (s, 1H) (DMSO-d ₆)

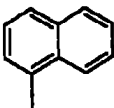
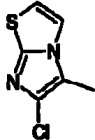
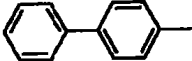
PC-EP 2004/008310

65

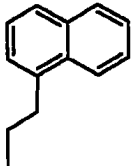
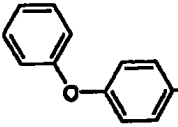
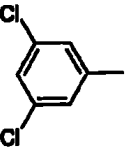
W/O 2005/013976

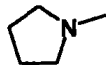
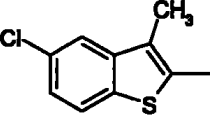
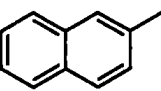
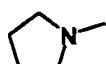
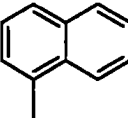
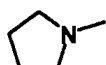
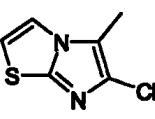
61

PCT/EP2004/006510

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300MHz) δ (solvent)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		139-142	3437, 2943, 1507, 1461, 1330, 1192, 1162, 1135, 981, 813, 763, 580, 472	2.21 (s, 6H); 2.50 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.03 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.35 (d, 1H, J=3.1 Hz); 6.48 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=1.7 Hz); 7.00 (s, 1H); 7.05 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.29 (m, 1H); 7.37 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.60 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.92 (d, 1H, J=8.1 Hz); 7.98 (d, 1H, J=8.1 Hz); 8.10 (d, 1H, J=7.3 Hz); 8.73 (d, 1H, J=8.8 Hz) (DMSO-d ₆)
4	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	H	H	H	2		amorphous	3448, 3110, 2814, 1459, 1325, 1250, 1178, 1141, 621	2.28 (s, 6H); 2.81 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.14 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.41 (d, 1H, J=3.1 Hz); 6.81 (m, 2H); 7.12 (d, 1H, 3.1 Hz); 7.19 (m, 1H); 7.42 (d, 1H, J=8.2 Hz); 7.58 (d, 1H, J=4.8 Hz) (DMSO-d ₆)
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorphous	3256, 2951, 2778, 1488, 1333, 1158, 1095, 763, 670, 581	2.24 (s, 6H); 2.62 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.15 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.48 (d, 1H, J=3.1 Hz); 6.70 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.12 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.25 (d, 1H, J=3.3 Hz); 7.34-7.48 (m, 4H); 7.53 (m, 2H); 7.59 (AB sys, 2H, J=8.3 Hz); 7.78 (AB sys, 2H, J=6.3 Hz) (DMSO-d ₆)

65

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300MHz), δ (solvent)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorphous	3254 2944, 1509 1468, 1326 1147, 970 782, 716 540	2.15 (s, 6H); 2.62 (t, 2H, J=7.1 Hz); 3.38 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 4.22 (t, 2H, J=7.1 Hz); 6.47 (d, 1H, J=2.8 Hz); 7.04 (m, 2H); 7.23 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.26-7.45 (m, 5H); 7.58 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.68 (dd, 1H, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz); 7.77 (d, 1H, J=8.3 Hz). (DMSO-d ₆)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorphous	3255 2935, 2768 1583, 1488 1334, 1245 1154, 1083 894, 570 539	2.28 (s, 6H); 2.65 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.16 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.42 (d, 1H, J=3.0 Hz); 6.65 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=1.7 Hz); 6.90 (AB sys, 2H, J=8.8 Hz); 7.00 (AB sys, 2H, J=7.9 Hz); 7.13 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.19 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.43 (d, 1H, J=8.3 Hz); 7.65 (AB sys, 2H, J=8.9 Hz). (DMSO-d ₆)
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		150-159	3437 3072, 2920 1568, 1471 1346, 1303 1171, 1140 799, 670 598	2.29 (s, 6H); 2.66 (t, 2H, J=6.8 Hz); 4.18 (t, 2H, J=6.8 Hz); 6.45 (d, 1H); 6.67 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.15 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.59 (m, 2H). (DMSO-d ₆)

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	¹ H-RMN (300 MHz) δ (disolvante)
9		H	H	H	H	H	H	2		69-71	1.58(m 4H) 2.31(m 4H), 2.38(s 3H) 2.59(m 2H) 4.11(m 2H), 6.31(s 1H), 6.79(d 1H J=8,4 Hz) 7.09(s 1H) 7.29(d 1H J=2,3 Hz), 7.38(d 1H J=8,5 Hz) 7.51(d 1H J=8,6 Hz) 7.94(d 1H J=1.0 Hz) 8.00(d 1H J=8.35 Hz) 10.39(b, 1H) (DMSO-d6)
10		H	H	H	H	H	H	2		54-60	1.54(m 4H) 2.24(m 4H); 2.50(m 2H) 4.06(m 2H) 6.25(s 1H), 6.77(d 1H J=8.4 Hz) 7.07(s, 1H) 7.23(m 1H) 7.32(d 1H J=8.1 Hz), 7.61(m 2H), 7.75(d 1H J=8.6 Hz); 7.95(d 1H J=7.6 Hz), 8.03(m 2H) 8.34(s 1H) 10.11(b 1H) (DMSO-d6)
11		H	H	H	H	H	H	2		160-165	1.74(m 4H) 2.71(m 4H) 2.94(m 2H), 4.24(m 2H) 6.27(d 1H J=2.8 Hz), 6.61(d 1H J=8.6 Hz) 7.09(s, 1H) 7.24(d 1H J=8,5 Hz), 7.28(d 1H J=2,8 Hz), 7.54(t, 1H J=7.9 Hz) 7.63(m 1H) 7.71(m 1H) 8.03(d 1H J=7.6 Hz) 8.11 8.23(m 2H), 8.77(d, 1H J=8,2 Hz) 10.48(b, 1H) (DMSO-d6)
12		H	H	H	H	H	H	2		53-57	1.64(m 4H) 2.50(m 4H); 2.70(m 2H) 4.14(m 2H) 6.31(d 1H J=2.8 Hz) 6.71(d 1H J=8,8 Hz) 7.11(s 1H) 7.31(d 1H J=2,9 Hz) 7.37(d 1H J=8.6 Hz) 7.58(d 1H J=4,4 Hz) 7.91(d 1H J=4.6 Hz), 10.63(b, 1H) (DMSO-d6)

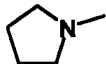
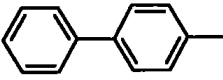
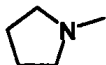
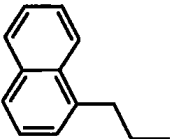
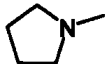
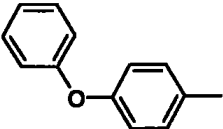
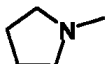
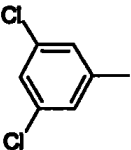
6

3

2

WO 2005/013976

PCT/EP2004/008510

13		H	H	H	H	H	H	2		178-181	1.55(m 4H) 2.33(m 4H); 2.61(m 2H), 4.11(m 2H) 6.30(d 1H J=2.8 Hz) 6.79(dd 1H J=8.2 J=1.6 Hz) 7.09(s 1H); 7.28(d 1H J=2.8 Hz) 7.34-7.49(m 4H); 7.67(d 2H J=7.0 Hz) 7.78(AB sbs 2H J=8.7 Hz) 7.80(AB sbs 2H J=8.7 Hz) 10.05(bs, 1H) (DMSO-d6)
14		H	H	H	H	H	H	2		oil	1.49(m 4H) 2.31(m 4H) 2.68(t, 2H J=6.5 Hz) 3.3 (m 4H), 4.16(t, 2H J=6.5 Hz) 6.40(dd 1H J=3.1 J=0.7 Hz) 7.04(dd 1H J=8.4 J=1.8 Hz), 7.13(m 1H) 7.33-7.44(m 5H) 7.48(d 1H J=8.6 Hz), 7.52(d 1H J=8.4 Hz) 7.75(t, 1H J=4.8 Hz) 7.85(d 1H J=8.1 Hz) 9.84(s 1H) (DMSO-d6)
15		H	H	H	H	H	H	2		59-62	1.61(m 4H) 2.41(m 4H) 2.68(t, 2H J=6.5 Hz) 4.12(t, 2H J=6.5 Hz) 6.30(d 1H J=2.8 Hz) 6.75(dd 1H J=8.4, J=1.4 Hz), 6.99(d 2H J=8.8 Hz) 7.04(d 2H J=7.9 Hz), 7.10(s 1H) 7.21(t, 1H J=7.4 Hz) 7.29(d 1H J=3.1 Hz) 7.38(d 1H J=8.5 Hz), 7.41(t, 2H J=7.9 Hz) 7.69(d 2H J=8.8 Hz) 9.98(bs 1H) (DMSO-d6)
16		H	H	H	H	H	H	2		145-157	1.62(m 4H) 2.39(m 4H) 2.64(t, 2H J=6.7 Hz) 4.15(t, 2H J=6.7 Hz), 6.32(d 1H J=3.1 Hz) 6.73(dd 1H J=8.4, J=1.8 Hz) 7.10(s, 1H), 7.33(d 1H J=3.2 Hz) 7.40(d 1H J=8.5 Hz) 7.63(d 2H J=1.9 Hz) 7.80(t, 1H J=1.9 Hz) 10.20(bs 1H) (DMSO-d6)

Pharmaceutical particulars:

Binding of the new compounds of general formula (I) to the 5-HT_a
5 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	Table		
	Example	% Inhibition	K_i (nM)
		10⁻⁶ M	
	1	98.6	90.2
	2	97.7	41.2
15	3	95.3	19.8
	4	90.8	55.2
	5	93.4	129.4
	6	94.5	74.5
	7	95.1	118.6
20	8	86.9	159.1

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

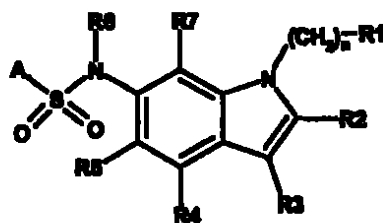
-66-

Example of formula per tablet:

	Example 1	5 mg
	Lactose	60 mg
	Crystalline cellulose	25 mg
5	Povidone K 90	5 mg
	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)

5 wherein

10 R^1 represents a $-NR^8R^9$ 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^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 radical or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

20 R^6 represents 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 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^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 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 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;

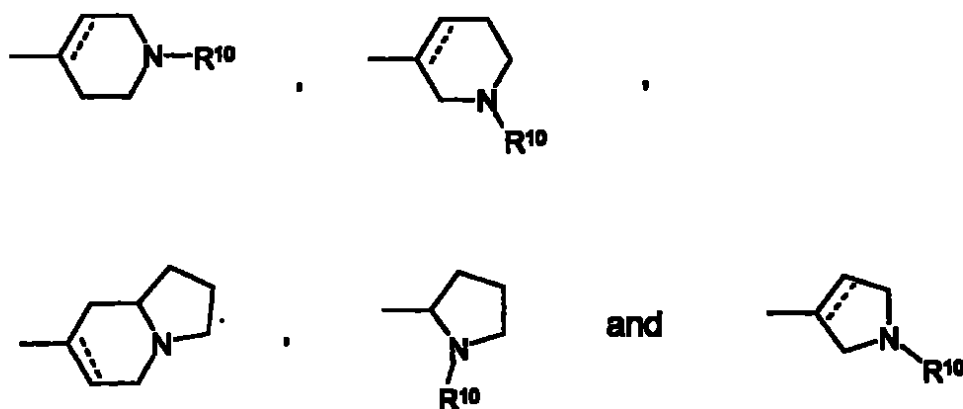
optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, a racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers and/or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically acceptable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

-69-

2. A compound according to claim 1, characterized in that R^1 represents a - NR^8R^9 radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least heteroatom as a ring member containing
 5 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,

10

preferably R^1 represents an $-NR^8R^9$ 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_6 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^4 , R^5 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or
 20 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,

nt

-70-

preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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,

5

more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 each represent hydrogen.

4. A compound according to one or more of claims 1 to 3, characterized in that R^6 represents 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, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkynyl radical,

10

- preferably R^6 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical,

15

more preferably R^6 represents hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical.

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,

20

25

or

30

R^8 and R^9 , 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

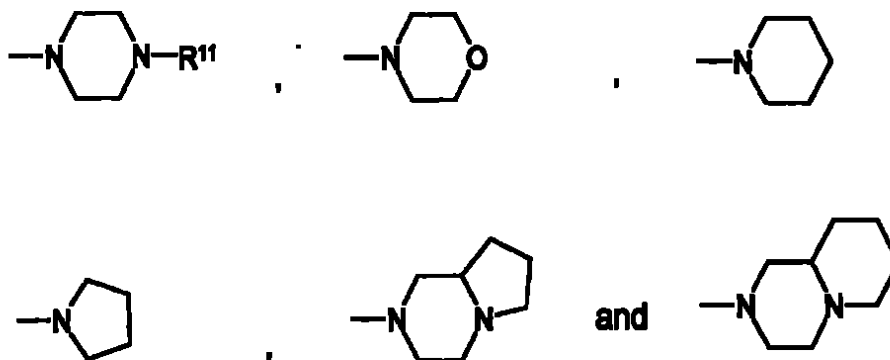
heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered.

- 5 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 form a radical chosen from the group consisting of



15

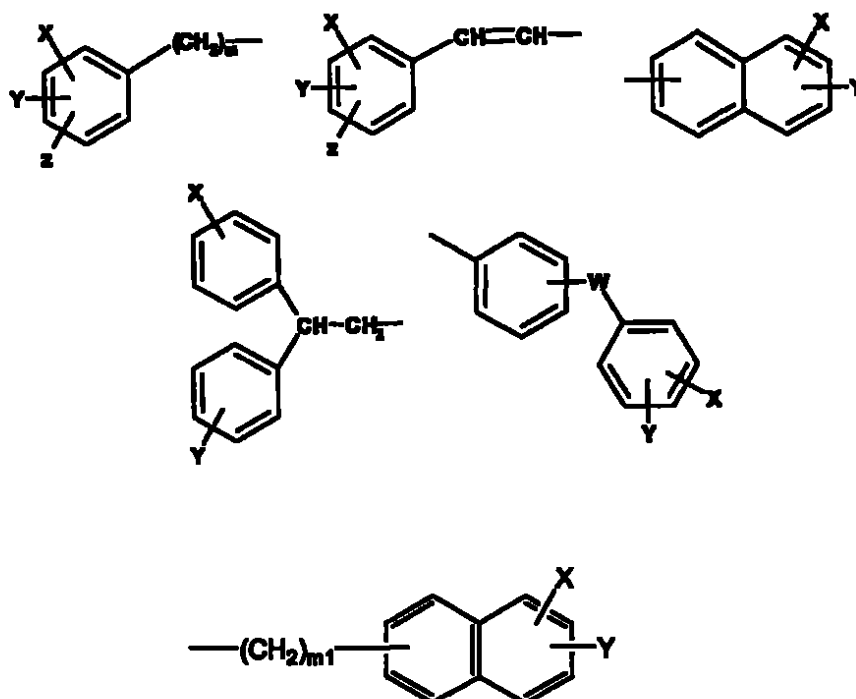
wherein R^{11} represents hydrogen, a linear or branched C_1 - C_8 alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical.

20

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,

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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₈ alkyl,

-73-

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

5

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

m₁ is 1 or 2.

- 10 8. A compound according to one or more of claims 1 to 7, selected from the group consisting of

[9] 5-Chloro-3-methyl-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

15

[10] N-(1-[2-(Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,

[11] N-[1-[2-Pyrrolidin-1-yl]ethyl]-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

20

[12] 6-Chloro-N-[1-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-1H-indol-6-yl]-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

25

[13] 4-Phenyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide

[14] 2-(Naphthyl-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl) ethyl)-1H-indol-6-yl)-ethansulfonamide,

30

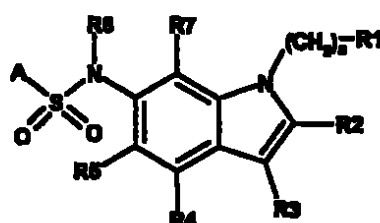
[15] 4-Phenoxy-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide and

-74-

[16] 3,5-Dichloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)-1H-indol-6-yl)-benzenesulfonamide,

5 and their corresponding salts and solvates.

9. A sulfonamide compound of general formula (Ib)



(Ib)

10

wherein

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

15

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

20

R^6 represents 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 - C_4 aliphatic radical,

-75-

5 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;

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

15 10. A compound according to claim 9, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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,

20 preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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,

25 more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^7 each represent hydrogen.

30 11. A compound according to claim 9 or 10, characterized in that R^6 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,

preferably R^8 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

5 more preferably R^8 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical.

12. A compound according to one or more of claims 9 to 11, 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,

10

preferably R^8 and R^9 , identical or different, each 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.

15

13. A compound according to one or more of claims 9 to 12, 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_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,

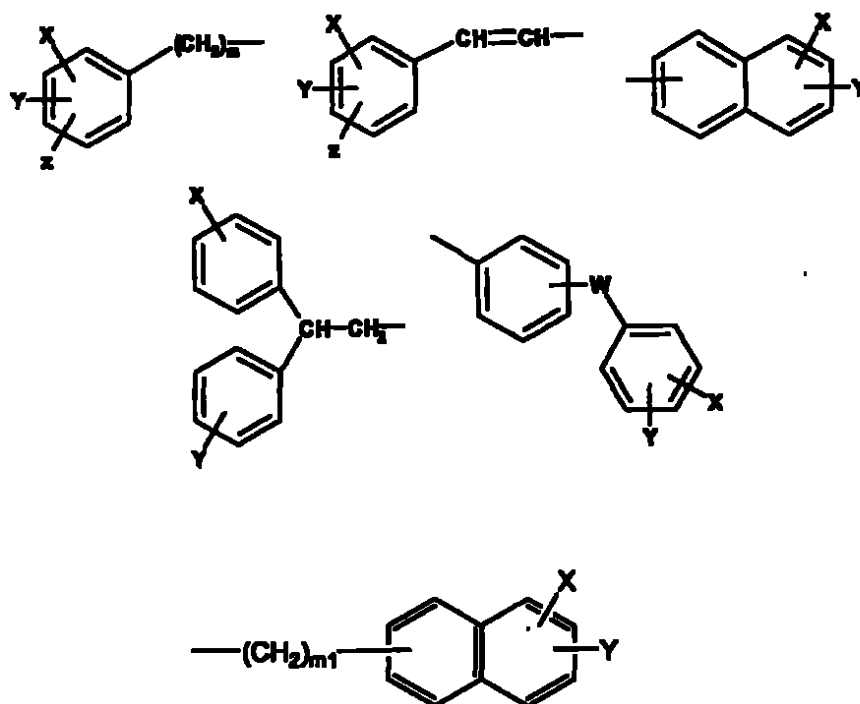
20

25 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,

30

or a radical chosen from the group consisting of

-77-



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 C₁-C₈ alkyl, linear or branched C₁-C₈ alkoxy, linear or branched C₁-C₈ alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical,

10 wherein R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₈ alkyl,

W represents a single chemical bond between the two rings, a CH₂, O, S group or a NR¹⁴ radical,

15 wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

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

20 m1 is 1 or 2.

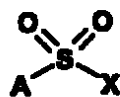
14. A compound according to one or more of claims 9 to 13, selected from the group consisting of

- 5 [1] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- 10 [3] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [4] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [5] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide,
- [6] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-2-(naphthalene-1-yl)-ethanesulfonamide,
- 20 [7] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- [8] N-[1-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-6-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- 25

and their corresponding salts and solvates.

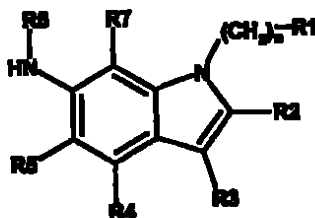
-79-

15. A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 to 14, characterized in that at least one 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 to 14 and X is an acceptable leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine; is reacted with at least one 6-aminoindole of general formula (III), or one of its suitably protected derivatives;



(III)

wherein R¹ to R⁷ and n have the meaning according to one or more of claims 1 to 14 to yield the corresponding sulfonamide and optionally, from the latter, the protective groups can be removed if necessary.

16. A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 to 14, wherein R¹ to R⁵, R⁷, n and A have the meaning according to one or more of claims 1 to 14, and R⁶ is C₁-C₆ alkyl, characterized in that at least one compound of general formula (Ia) and/or at least one compound of general formula (Ib), wherein R¹ to R⁵, R⁷, n and A have the meaning according to one or more of claims 1 to 14, and R⁶ is an hydrogen atom, is reacted with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate.

17. 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 14, characterized in that at least one compound of the general formula (Ia) and/or at least one compound of the general formula (Ib) is reacted with a mineral acid or an organic acid in a suitable solvent.
18. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients.
19. A medicament according to claim 18, 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, 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-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

20. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation.

10

21. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake.

22. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite.

15

23. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase or reduction of body weight.

20

24. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity.

25

25. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia.

30

26. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament the prophylaxis and/or treatment of anorexia.

-82-

27. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia.
- 5 28. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 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 29. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders.
- 15 30. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome.
- 20 31. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety.
- 25 32. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression.
33. The use of at least one compound according to one more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bipolar disorders.
- 30 34. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cognitive memory disorders.

35. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of senile dementia processes.
- 5 36. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's Disease.
- 10 37. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Parkinson's Disease.
- 15 38. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Huntington's Disease.
- 20 39. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates.
- 25 40. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Multiple Sclerosis.
- 30 41. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of psychosis.

42. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 5
43. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system.
- 10
44. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of schizophrenia.
- 15
45. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for cognitive enhancement.
46. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients.
- 20
47. A medicament according to claim 46 for 5-HT₂ 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,
- 25
- 30

-85-

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 /or
- 10 multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
48. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation.
- 15 49. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake.
- 20 50. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the regulation of appetite.
51. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the maintenance, increase
- 25 or reduction of body weight.
52. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of obesity.

30

-86-

53. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bulimia.
- 5 54. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anorexia.
- 10 55. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cachexia.
- 15 56. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 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 57. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders.
- 25 58. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of irritable bowel syndrome.
- 30 59. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of anxiety.

-87-

60. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of depression.
- 5 61. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of bipolar disorders.
- 10 62. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of cognitive memory disorders.
- 15 63. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of senile dementia processes.
- 20 64. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Alzheimer's Disease.
- 25 65. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Parkinson's Disease.
- 30 66. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Huntington's Disease.
67. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of Multiple Sclerosis.

-88-

68. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of dementias in which a cognitive deficit predominates.
- 5 69. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of psychosis.
- 10 70. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 15 71. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system.
- 20 72. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis and/or treatment of schizophrenia.
73. The use of at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 for the manufacture of a medicament for cognitive enhancement.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008510

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 C07D209/08 C07D409/12 C07D513/04 A61K31/429
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) 22 May 2003 (2003-05-22) page 33, line 1 - page 35, line 3; claims; examples	1-73
Y	EP 0 815 961 A (WABAG WASSERTECHN ANLAGEN GMBH) 7 January 1998 (1998-01-07) compounds of formula (Ie) page 14, line 3 - page 15, line 10; claims	1-73
Y	WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD ; GILLIG JAMES RONALD (US); HEINZ LAWRENCE JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08) page 102, line 30 - page 116, line 17; claims; examples 2,8-10,18,-21,23-,25,28,30,48-50,59,60,67 -/-	1-73

☒ 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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2004

Date of mailing of the international search report

27/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008510

94

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) 14 October 1969 (1969-10-14) the whole document	1-73
A	BROWN F J ET AL: "Evolution of a Series of Peptidoleukotriene Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6-Disubstituted Indoles and Indazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 33, 1990, pages 1771-1781, XP002077393 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

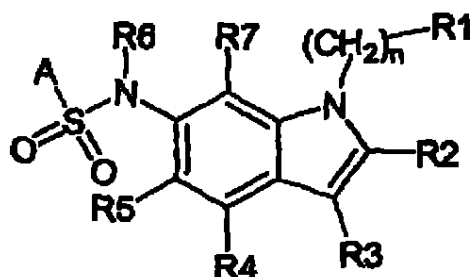
PCT/EP2004/008510

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042175	A	22-05-2003	ES 2187300 A1 CA 2466965 A1 EP 1445252 A1 WO 03042175 A1 US 2003191124 A1	16-05-2003 22-05-2003 11-08-2004 22-05-2003 09-10-2003
EP 0815961	A	07-01-1998	DE 19625184 A1 EP 0815961 A2	08-01-1998 07-01-1998
WO 02060871	A	08-08-2002	BR 0206595 A CA 2433351 A1 CN 1489591 T EP 1377580 A2 WO 02060871 A2 US 2004102481 A1	13-07-2004 08-08-2002 14-04-2004 07-01-2004 08-08-2002 27-05-2004
US 3472870	A	14-10-1969	DE 1695478 A1 FR 6605 M FR 1601070 A GB 1198128 A	20-01-1972 06-01-1969 10-08-1970 08-07-1970

5

DERIVADOS DE 6-INDOLILSULFONAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO
COMO MODULADORES DE 5-HT₆

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 fabricación de medicamentos.

15

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) comprende 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que abarcan 14 subclases humanas [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. El receptor 5-HT₆ 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-HT₆ 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-HT₆ son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, 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,

20

25

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-HT₂ [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-HT₂ son útiles 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 01/32646 describe sulfonamidas derivadas de biciclos, con 6 miembros en cada uno de los anillos, anillos aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT₂.

La solicitud de patente EP 0733 628 describe sulfonamidas derivadas de indol con actividad antagonista del receptor 5-HT_{1F}, útiles para el tratamiento de las migrañas.

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₂ desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

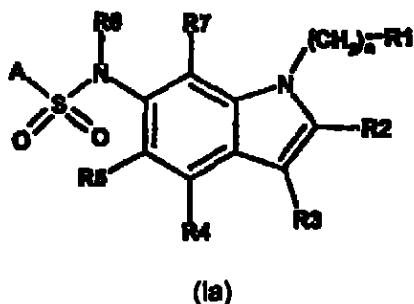
Las disfunciones alimentarias, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales, preferiblemente la diabetes y las enfermedades 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-HT₂, 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 memoria, procesos de demencia senil,

trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/ trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ de la serotonina en humanos y/o en animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Se ha descubierto que los compuestos de 6-indolilsulfonamida de fórmulas generales (Ia, Ib, Ic) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₂. Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los 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-HT₂ de la serotonina en mamíferos, incluido el hombre. Estos compuestos son también 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)



en la que

R¹ representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷, 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 radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

R⁶ representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁸ y R⁹, 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 **R⁸ y R⁹** no sean al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos **R⁸ y R⁹**, representa un radical alifático C₁-C₄, 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

R⁸ y R⁹ 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 más 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 contiene 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, alquenileo o alquinileo 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

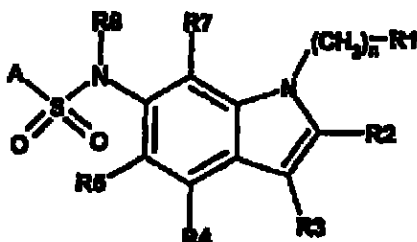
n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o 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, o un solvato correspondiente de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención son los compuestos de fórmula general

(1b)



(1b)

en la que

R^1 representa un radical $-NR^8R^9$,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 Y R^7 , 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 radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

R^6 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

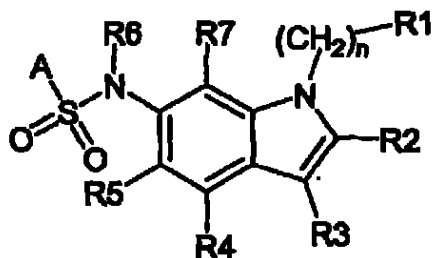
R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileno, 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,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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.

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



(Ic)

5 en la que

R^1 representa un radical $-NR^8R^9$, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene 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,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , 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 radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido.

R^6 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o 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 menos un heteroátomo más 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 contiene 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, alquilenilo 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;

- 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 una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos, o un solvato
- 10 correspondiente de los mismos.

- Si uno o más de los residuos R^2 - R^6 representan un radical alifático, saturado o insaturado, es decir un radical alquilo, alquenilo o alquinilo 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,
- 15 flúor, cloro, bromo y trifluorometilo.

- 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
- 20 menos un heteroátomo como miembro del anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_8 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_8 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_8
- 25 lineal o ramificado y bencilo.

- 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.

- 30 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^6 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
- 35 menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o que puede estar condensado

con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en

5 hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado y bencilo.

Si el anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos adicionales y/o si

10 uno o ambos anillos mono o bicíclicos contienen uno o más heteroátomos adicionales, estos heteroátomos pueden seleccionarse, independientemente unos de otros, preferiblemente del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente se elige el nitrógeno como heteroátomo.

Dicho anillo heterocíclico puede contener 0, 1, 2 ó 3 heteroátomos adicionales

15 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 contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos

20 monosustituido, y que puede estar 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, halógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, -O-fenilo, perfluoroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, un radical fenilo opcionalmente al

25 menos monosustituido y heteroarilo de 5 a 6 miembros, más preferiblemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, -O-fenilo, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 a 6 miembros, incluso más preferiblemente del grupo que consiste en flúor, cloro, -O-fenilo, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 a 6

30 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 heteroarilo de 5 a 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 flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

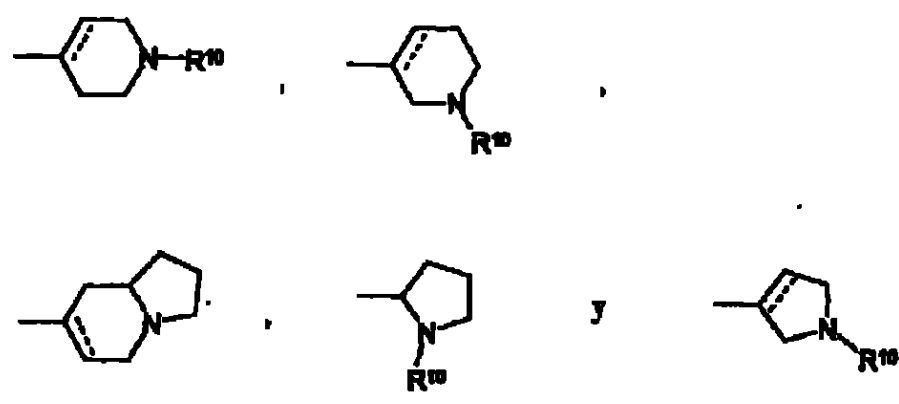
Si el grupo alquileo, alquenileno o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₈ 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 flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

Si uno o más de los sustituyentes R², R³, R⁴, R⁵ y R⁷ 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 R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, 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, en el cual los anillos tienen 5 ó 6 miembros,

más preferiblemente R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ 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 a 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^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno

y R^1 , R^6 , R^8 , R^9 , A y n se definen como anteriormente.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R^6 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^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

Incluso más preferiblemente R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1-R^5 , R^7-R^9 , 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 hidrógeno, 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 contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo, 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, en el que los anillos del sistema cíclico tienen 5, 6 ó 7 miembros

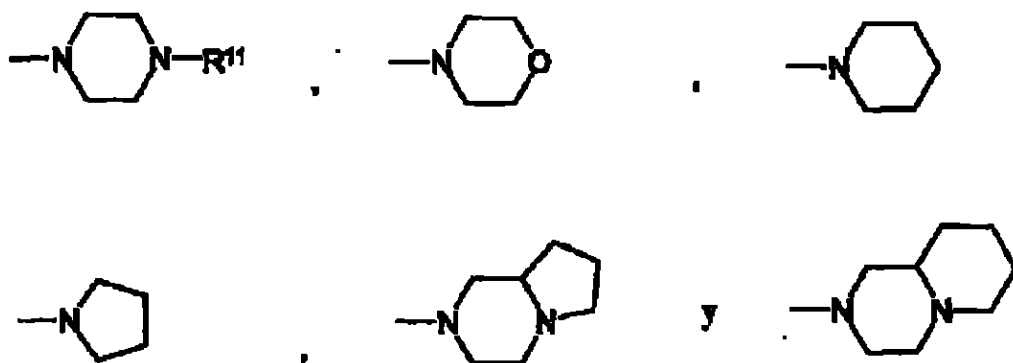
y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

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 , es un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono,

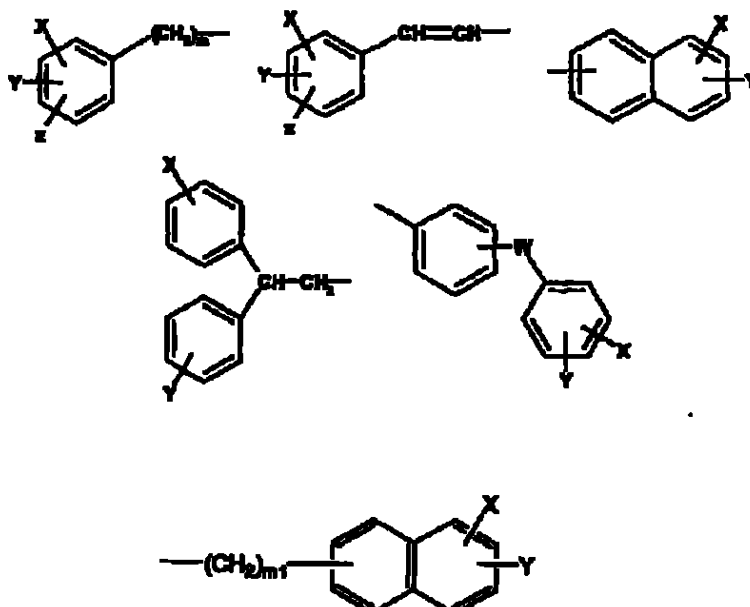
o

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



en los que R^{11} 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^7 , 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 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

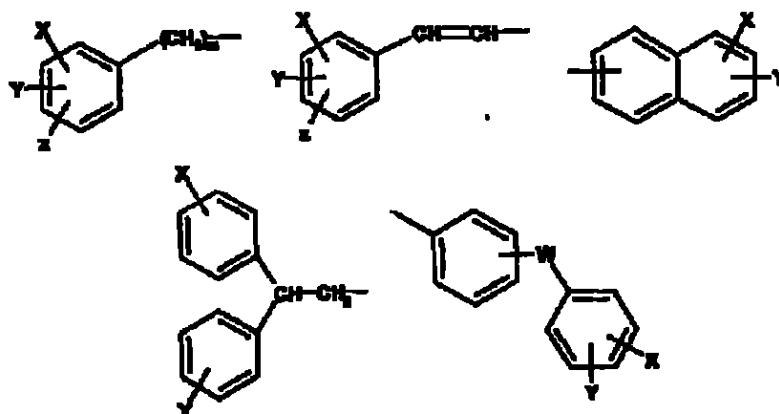


en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_8 lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical $-NR^{12}R^{13}$,
 5 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 CH_2 , O, S o un radical NR^{14} ,
 10 en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4
 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R^1-R^8 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 alquileo C_1-C_8 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_8 opcionalmente al menos monosustituido o 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,
 15
 20 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,

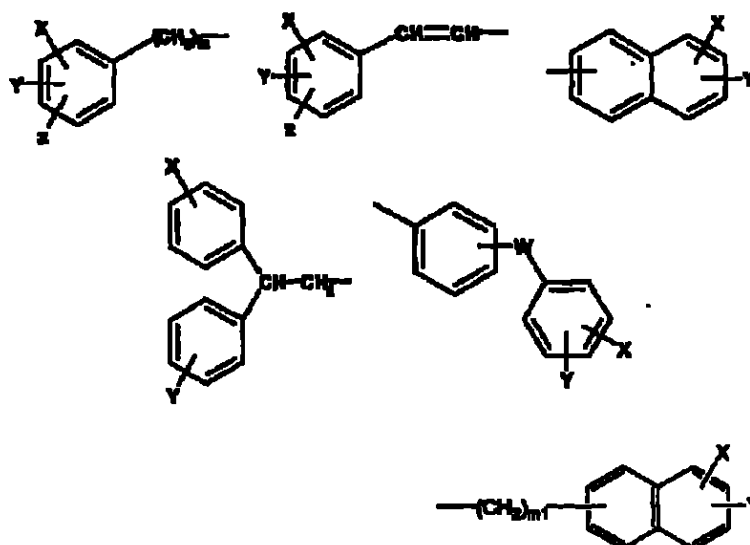
o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo,
5 alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o
ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,
en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo
C₁-C₈ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O,
10 S o un radical NR¹⁴,
en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,
m es 0, 1, 2, 3 ó 4
y R¹ - R⁸ y n son como se ha definido anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la
15 que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en
benzo[b]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 C₁-C₂,
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, alquilo C_1-C_8
 5 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 CH_2 , O,
 10 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

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y $R^1 - R^8$ 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 ó 2; más preferiblemente n es 2 y R^1 a
 R^8 y A son como se ha definido anteriormente.

Aquellos compuestos más preferidos de fórmula general (Ia) se seleccionan del
 grupo que consiste en

- [9] 5-cloro-3-metil-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-benzo[b]tiofeno-2-
 20 sulfonamida,
 [10] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,
 [11] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 [12] 6-cloro-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-
 sulfonamida,
 25 [13] 4-fenil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida,

- [14] 2-(naft-1-il)-N-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-etanosulfonamida,
 [15] 4-fenoxi-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida y,
 [16] 3,5-dicloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)-H-indol-6-il)-bencenosulfonamida,
 y sus correspondientes sales y solvatos.

5 Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alcoxi C_1-C_6 , un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado,
 10 opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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^4 , R^5 y R^7 , representan cada uno
 15 hidrógeno,
 y R^1 , R^6 , 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^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado,
 20 opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente que R^6 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente que R^6 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y
 25 R^1-R^4 , R^8-R^9 , A y n se definen como anteriormente.

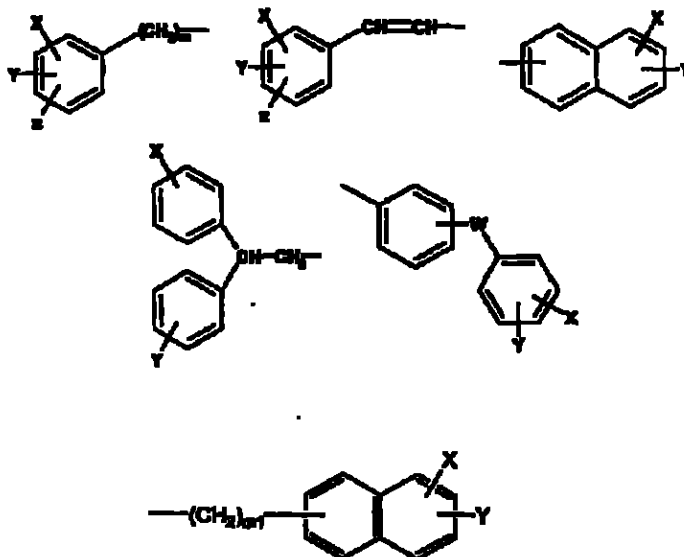
Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,
 y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

30 Se prefieren particularmente derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que 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, y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la
 35 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 un grupo alquinileo C_2-C_8 opcionalmente al menos monosustituido y/o en la que

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



en el que X, Y, Z cada uno independientemente representan un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, 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 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

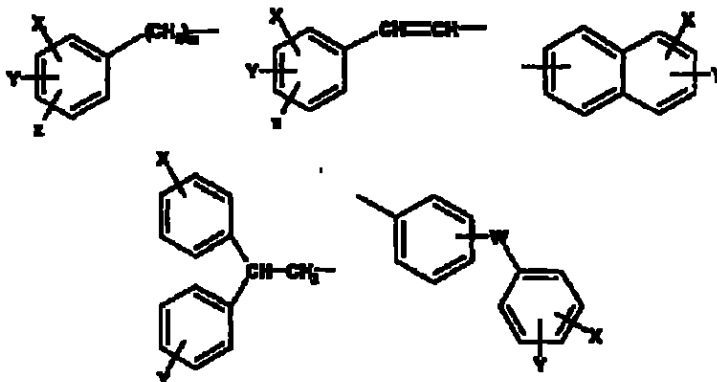
m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y $R^1 - R^8$ y n son como se ha definido anteriormente.

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 alquileo C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno 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,

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, representa 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,

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_6 lineal o ramificado,

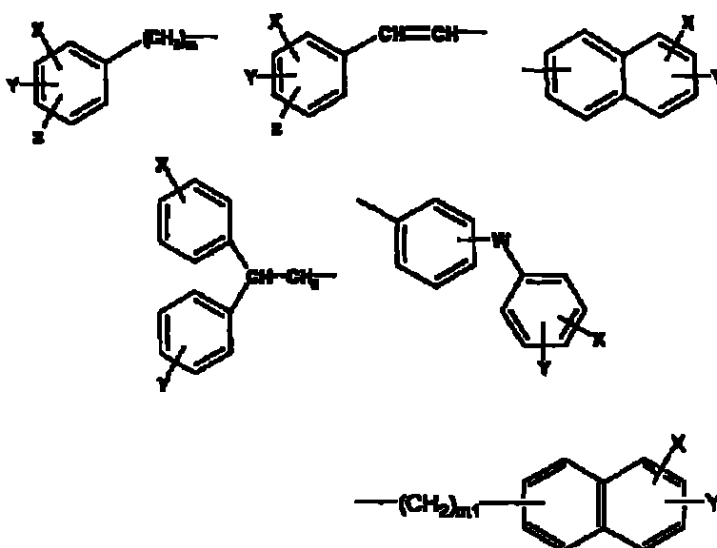
y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

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

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en benzo[b]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 alquileo C_1-C_2 .

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



5 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, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³, en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,

10 W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴,

en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

15 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y R¹ - R⁹ y n son como se ha definido anteriormente.

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 ó 2; más preferiblemente n es 2 y R¹ a R⁹ y A son como se ha definido anteriormente.

20 Aquellos compuestos más preferidos de fórmula general (Ib) se seleccionan del grupo que consiste en

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

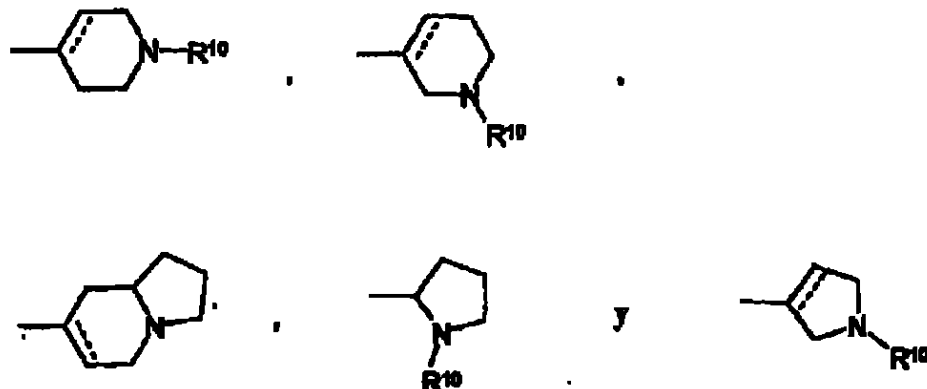
[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,

[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,

- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
 [5] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
 [6] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida,
 5 [7] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
 [8] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida
 y sus correspondientes sales y solvatos.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que R^1 representa un radical $-NR^aR^b$ o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene
 10 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, 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, en el cual los anillos del sistema
 15 cíclico tienen 5 ó 6 miembros,

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



en la que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y
 20 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 a R^6 , A y n se definen como anteriormente.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un
 25 radical alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, 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 alquínilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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,

incluso más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 idénticos o diferentes representan cada uno hidrógeno

y R^1 , R^6 , 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^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquénilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquínilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^5 , R^7-R^9 , 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 hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquénilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquínilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

o

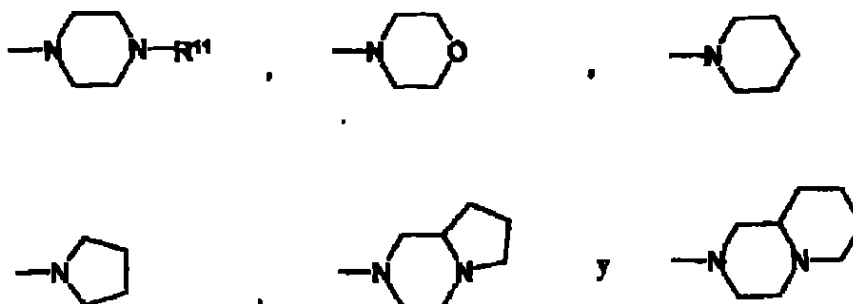
R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo, que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, 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 radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado,

o

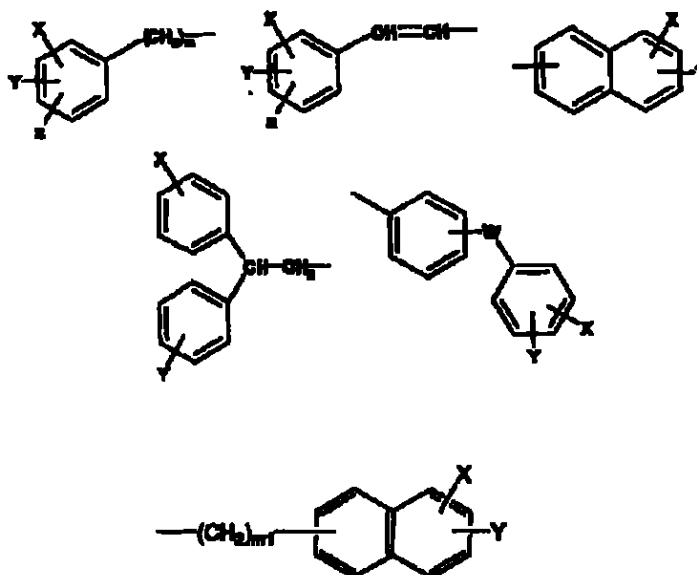
R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en



5 en el que R^{11} 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^7 , A y n se definen como anteriormente.

10 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 alquileo C_1-C_8 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_8 opcionalmente al menos monosustituido o 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,

15 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



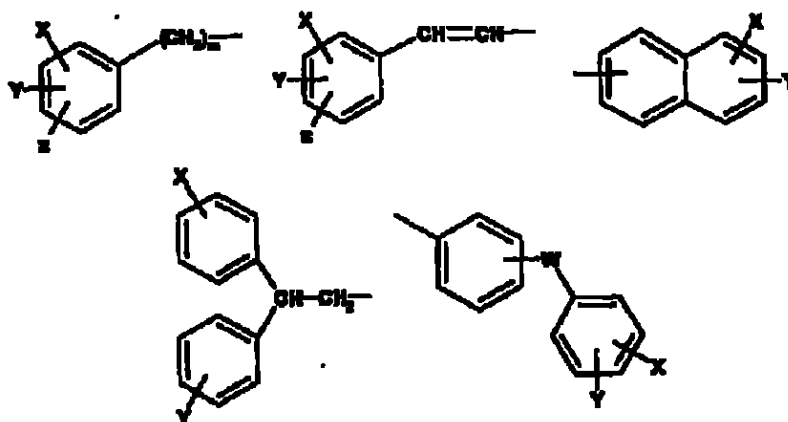
en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitró, acetilo, alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_8 lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical $-NR^{12}R^{13}$,
 5 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 CH_2 , O, S o un radical NR^{14} ,
 10 en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4
 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R^1-R^9 y n se definen como anteriormente.

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 alquileo C_1-C_8 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_8 opcionalmente al menos monosustituido o 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,
 15

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,
 20

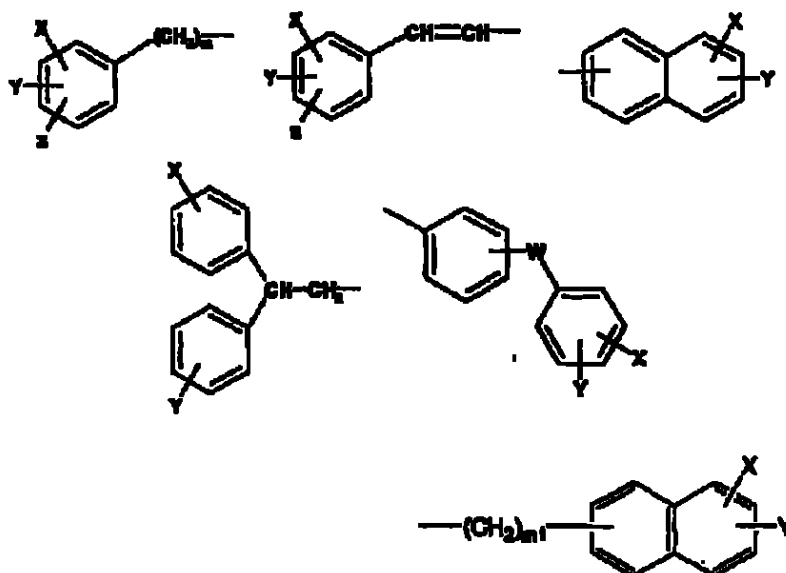
o un radical seleccionado del grupo que consiste en



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, alquilo C₁-C₈
5 lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado,
un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,
en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo
C₁-C₈ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O,
10 S o un radical NR¹⁴,
en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,
m es 0, 1, 2, 3 ó 4
y R¹ - R⁸ y n son como se ha definido anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la
15 que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en
benzo[b]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 C₁₋₂,
o un radical seleccionado del grupo que consiste en



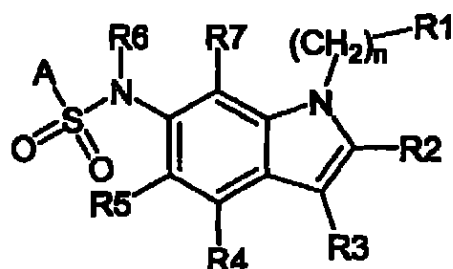
en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₈
5 lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado,
un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,
en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo
C₁-C₈ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O,
10 S o un radical NR¹⁴,
en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,
m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y R¹ - R⁸ y n son como se ha definido anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic), en la
15 que n es 0, 1, 2, 3 ó 4; preferiblemente n es 1 ó 2; más preferiblemente n es 2 y R¹ a
R⁸ y A son como se ha definido anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención son compuestos de fórmula general (Ic),



(Ic),

en la que

R_1 representa un radical $-NR^8R^9$,

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno,

5 R^8 representa hidrógeno,

R^8 y R^9 idénticos o diferentes, representan cada uno metilo, etilo, n-propilo o n-propilo, más preferiblemente metilo,

o

10 R^8 y R^9 junto con el nitrógeno puente forman un anillo heterocíclico de 5- o 6-miembros, más preferiblemente forma un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina,

y

A representa un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo 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_{1-2} ,

y n es 2

20 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.

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

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,

- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
 [5] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
 5 [6] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida,
 [7] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
 [8] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida
 [9] 5-cloro-3-metil-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
 10 [10] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,
 [11] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
 [12] 6-cloro-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
 [13] 4-fenil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida,
 15 [14] 2-(naft-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-etanosulfonamida,
 [15] 4-fenoxi-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida y,
 [16] 3,5-dicloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)-H-indol-6-il)-bencenosulfonamida,
 y sus sales y solvatos correspondientes.

La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente a las
 20 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
 preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, 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,
 25 ácido metanosulfónico, ácido camforsulfónico, etc.

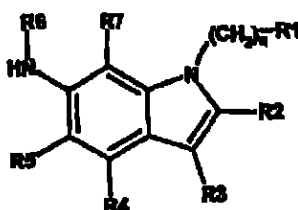
A continuación la expresión derivados de sulfonamidas de la fórmula general (I)
 se refiere a uno o más compuestos de la fórmula general (Ia) y/o a uno o más
 compuestos de la fórmula general (Ib), y/o a uno o más compuestos de la fórmula
 general (Ic) respectivamente, y opcionalmente en forma de uno de sus
 30 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.

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)

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 6-aminoindol sustituido de fórmula general (III), o uno de sus derivados adecuadamente protegidos;



(III)

en la que R^1 - R^7 y n tienen el significado dado anteriormente, 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.

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, 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.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base inorgánica más preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos

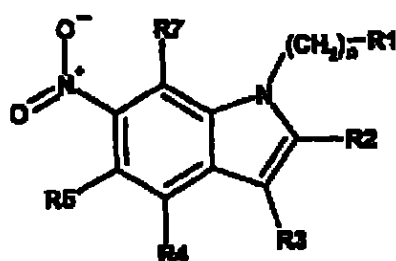
y carbonatos de metales alcalinos o bien en presencia de una base orgánica, más preferiblemente trietilamina, N-etildisopropilamina o piridina.

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

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
10 ajustando el pH para que se obtenga un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente no miscible en agua preferiblemente cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización en un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos estándar conocidos en la técnica anterior, por
15 ejemplo por métodos similares a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, 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 la bibliografía [Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists. El documento
20 WO 9532967 A1 19951207; Basanagoudar, LD.; Siddappa, S. Cyanoethylation of nitroindoles. Journal of the Indian Chemical Society (1972), 49 (8), 811-13.; Chen, Guoqing; Adams, Jeffrey; Bemis, Jean; Booker, Shon; Cai, Guolin; Croghan, Michael; Dipietro, Lucian; Domínguez, Celia; Elbaum, Daniel; Germain, Julie; Geuns-Meyer, Stephanie; Handley, Michael; Huang, Qi; Kim, Joseph L.; Kim, Tae-seong; Kiselyov, Alexander; Ouyang, Xiaohu; Patel, Vinod F.; Smith, Leon M; Stec, Markian; Tasker, Andrew; Xi, Ning; Xu, Shimin; Yuan, Chester Chenguang. Preparation of heterocyclalkylamine derivatives as remedies for angiogenesis mediated diseases. El documento WO 0266470 A1 20020829. European Journal of Medicinal Chemistry, 23
25 (4), 373-7; 1988]. Uno de ellos consiste en la reducción del grupo nitro de derivados de fórmula general (IV) por métodos conocidos en la técnica anterior como por ejemplo: YAMASHKIN, S.A.; YUROVSKAYA, M.A.; Chem Heterocycl Compd (N.Y.), 1999, 35 (12), 1428-1432. BOOTHROYD, S.R.; KERR, M.A.; Tetrahedron Lett, 1995, 36 (14), 2411-2414. MACOR, J.E.; POST, R.; RYAN, K.; Synth Common. 1993, 23 (1), 65-72,
30

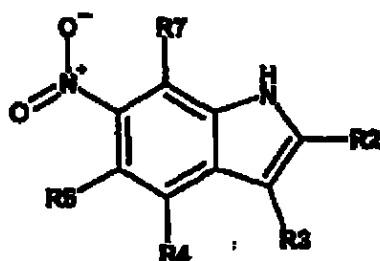


(IV)

en la que $\text{R}^1\text{-R}^7$ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, si fuera necesario, se eliminan los grupos protectores para obtener la amina de fórmula general (III) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica anterior.

Los compuestos de fórmula general (IV) pueden también prepararse según métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo métodos similares a los descritos en el Journal of Medicinal Chemistry, 23 (4), 373-7; 1988; Fármaco, 51 (1), 75-8; 1996; Heterocycles, 55 (6), 1151-1159; 2001; Ham, Peter; Gaster, Laramie Mary; King, Francis David; Duckworth, David Malcolm. Preparation of N-heteroaryl-4'-oxadiazolylbiphenylcarboxamides as 5HT1D antagonists, el documento WO 9532967 A1 19951207.

Uno de ellos consiste en la alquilación de nitro derivados de fórmula general (V) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo: MACCHIA, M.; MANERA, C.; NENCETTI, S.; ROSSELLO, A.; BROCCALI, G.; LIMONTA, D.; Fármaco, ed. Sci [FRPSAX] 1996, 51 (1), 7578. BHAGWAT, S. S.; GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 65 (12), 1847-1850. BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37 (5), 1103-1108,



(V)

en la que R^2 - R^7 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 la amina de fórmula general (III) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica anterior.

- 5 Los compuestos de fórmula general (V) están disponibles comercialmente o pueden también prepararse según métodos estándar conocidos en la técnica anterior como por ejemplo OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H; Tetrahedron Lett [TELEAY] 1999, 40 (6), 1117-1120. VOROB'EVA, S. L.; BUYANOV, V. N.; SUVOROV, N. N.; Khim Geterosiki Soedin [KGSSAQ] 1991, (5), 636-637. KATRITZKY, A. R.;
10 RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proceed Int [OPPIAK] 1991, 23 (3), 357-363. MOSKALEV, N.; MAKOSZA, M.; Heterocycles [HTCYAM] 2000, 52 (2), 533-536.

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

- Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la
15 preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en la que R^1 - R^5 , R^7 - R^8 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^6 es un radical alquilo, preferiblemente un radical alquilo C_1 - C_8 , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), en la que R^1 - R^5 , R^7 - R^8 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^6 representa
20 un átomo de hidrógeno, con un halógeno 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 carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, incluso más preferiblemente metóxido de sodio o terbutóxido de potasio, compuestos
25 organometálicos incluso más preferiblemente butillitio o terc-butillitio, 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 tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, incluso más preferiblemente tolueno, un alcohol, en particular metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, incluso más
30 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 pueda aislarse por filtración; o puede extraerse con un disolvente no miscible en agua preferiblemente cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización en 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 fosfórico, 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-toluenasulfónico, 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 fosfórico, 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 realizarse 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 diasterómeros, 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 6-indolilsulfonamida 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, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT₂, 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ 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 6-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 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-HT₂, para la prevención 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

más adecuado para la regulación del receptor 5-HT₂, 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 prevención 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 6-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, 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-HT₆, 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
- 5 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,
- 10 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)
- 15 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,
- 20 esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

- Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto por al menos un derivado de 6-indolilsulfonamida de fórmula general (Ic), opcionalmente en
- 25 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
- 30 farmacéuticamente aceptables.

- Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, 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
- 35 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

El medicamento obtenido según la presente invención es preferiblemente adecuado para su administración a mamíferos, incluido el ser humano. El medicamento puede administrarse preferiblemente a todas las edades, 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-HT₆, 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 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros

trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ 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 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 correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₂, 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

preferiblemente para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₂, 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 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-HT₂, 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

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, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ 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 sulfonamida de fórmula general (Ic) 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-HT₂, 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, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₂ 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 "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. y Boilan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", Fourth Edition, Banker G.S. y 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). 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, pueden tener además 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, comprender 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 sprays.

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., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New 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., New 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., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las referencias bibliográficas 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 según 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

1) UNIÓN AL RECEPTOR DE LA SEROTONINA 5-HT₂

La membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₂ 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 a 5-Hidroxitriptamina-6 y Hidroxitriptamina-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, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 µl. Se inicia la incubación añadiendo 100 µl de suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg 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 aparato de colector de células de Brandel a través de 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

un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión no específica en presencia de serotonina 100 μ 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 EBDA/LIGAND descrito en Munson y Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220, cuya parte respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

II.) MEDIDA DE LA INGESTA DE COMIDA (MODELO DE COMPORTAMIENTO):

10

Se usan ratas macho W (200-270 g) obtenidas de Harlan, S.A. Los animales se 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 traslúcidas, 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.

15

Entonces, se determina el efecto agudo de los derivados de sulfonamida de 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 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.

20

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 and Turnbull et al., Diabetes, Vol. 51, August 2002. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción.

25

La preparación de nuevos compuestos según la invención se indica en los siguientes ejemplos. Se describe también la afinidad por el receptor de serotonina 5HT₂, 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.

30

35

Ejemplos:

Ejemplo 1.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

Se añadieron 185,6 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 6-amino-1-(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 180 mg (67%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida como un sólido amorfo.

15

Ejemplo 2.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida

Se obtuvieron 187 mg (80%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftalenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

20

Ejemplo 3.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida

Se obtuvieron 157 mg (67%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 1-naftalenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

25

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

Se obtuvieron 170 mg (67%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

30

35

Ejemplo 5.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida

Se obtuvieron 184 mg (73%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 6.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftaleno-1-il)-etanosulfonamida

Se obtuvieron 100 mg (40%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-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.

Ejemplo 7.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida

Se obtuvieron 190 mg (73%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-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 sólido.

Ejemplo 8.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida

Se obtuvieron 100 mg (41%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 6-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.

Ejemplo 9.- Preparación de 5-cloro-3-metil-N-[1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il]-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

Se obtuvieron 165 mg (58%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 186 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 10.- Preparación de N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-naftil-2-sulfonamida

5 Se obtuvieron 142 mg (57%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftalenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

10 **Ejemplo 11.- Preparación de N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-naftaleno-1-sulfonamida**

Se obtuvieron 166 mg (66%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftalenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

15 **Ejemplo 12.- Preparación de 6-cloro-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida**

Se obtuvieron 170 mg (59%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 13.- Preparación de 4-fenil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida

25 Se obtuvieron 205 mg (77%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 169 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un aceite.

30 **Ejemplo 14.- Preparación de 2-(naftil-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)-etanosulfonamida**

Se obtuvieron 182 mg (68%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 182 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftaleno-etanosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

Ejemplo 15.- Preparación de 4-fenoxi-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-8-il)-bencenosulfonamida

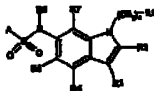
5 Se obtuvieron 185 mg (67%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido.

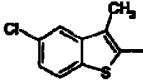
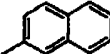
10 **Ejemplo 16.- Preparación de 3,5-dicloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il))-1H-indol-8-il)-bencenosulfonamida**

Se obtuvieron 122 mg (46%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 6-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-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.

15 Los rendimientos son indicativos y no se hizo ningún esfuerzo adicional para mejorarlos.

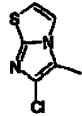
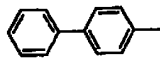
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de alguno de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente.



Bj	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p t °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300MHz, δ (disolvente)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorpho	3422 3247 2943 1467 1340, 1158, 1114, 1080 862 651,557	2.19 (s, 6H); 2.66 (t, 2H, J=6.7 Hz); 4.13 (t, 2H, J=6.7 Hz); 6.42 (d, 1H, J=1.9 Hz) 6.69 (dd, 1H, J=6.3 Hz, J=1.9 Hz); 7.13 (d, 1H, 3.1Hz) 7.23 (m, 1H); 7.45-7.37 (m, 2H); 7.63 (d, 1H, J=2.0 Hz); 7.80 (d, 1H, J=6.5 Hz). (DMSO-d6)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		140-143	3422 3240 2995 2780 1468, 1336, 1159 1132 1074 753 711 678 553	2.19 (s, 6H); 2.66 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.11 (t, 2H, J=7 Hz); 6.39 (d, 1H, J=3.1Hz); 6.67 (dd, 1H, J=6.3 Hz, J=1.4 Hz); 7.10 (d, 1H, J=3.1Hz); 7.19 (s, 1H); 7.39 (d, 1H, J=6.4 Hz); 7.49-7.05 (m, 2H); 7.69 (dd, 1H, J=6.6 Hz, J=1.6 Hz); 7.81 7.88 (m, 3H); 8.29 (s, 1H). (DMSO-d6)

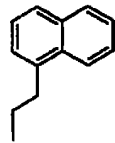
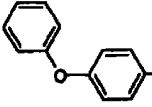
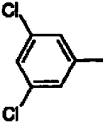
47

149

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN(300MHz) δ(disolvente)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-142	3437, 2943, 1607, 1481, 1330, 1182, 1162, 1135, 961, 813, 763, 580, 472	2.21 (s, 6H); 2.50 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.03 (t, 2H, J=7.0 Hz); 8.35 (d, 1H, J=8.1 Hz); 8.45 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=1.7 Hz); 7.00 (s, 1H); 7.06 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.28 (m, 1H); 7.37 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.60 (m, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.92 (d, 1H, J=8.1 Hz); 7.96 (d, 1H, J=8.1 Hz); 8.10 (d, 1H, J=7.8 Hz); 8.73 (d, 1H, J=8.8 Hz) (DMSO-d6)
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3448, 3110, 2814, 1459, 1325, 1250, 1178, 1141, 821	2.26 (s, 6H); 2.61 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.14 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.41 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.81 (m, 2H); 7.12 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.19 (m, 1H); 7.42 (d, 1H, J=8.2 Hz); 7.66 (d, 1H, J=4.8 Hz) (DMSO-d6)
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3256, 2951, 2778, 1488, 1330, 1168, 1088, 783, 670, 581	2.24 (s, 6H); 2.62 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.16 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.42 (d, 1H, J=8.1 Hz); 6.70 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.12 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.25 (d, 1H, J=3.3 Hz); 7.34-7.48 (m, 4H); 7.53 (m, 2H); 7.59 (AB sys, 2H, J=8.3 Hz); 7.79 (AB sys, 2H, J=8.3 Hz) (DMSO-d6)

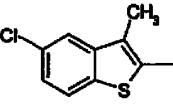
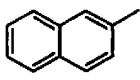
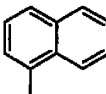
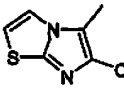
48

43

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300MHz) δ(disolvente)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3284 2944 1509 1488 1326 1147 970 782 718 540	2.15 (s, 6H); 2.82 (t, 2H, J=7.1 Hz); 3.38 (m, 2H); 3.49 (m, 2H); 4.22 (t, 2H, J=7.1 Hz); 6.47 (d, 1H, J=2.8 Hz); 7.04 (m, 2H); 7.23 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.26-7.45 (m, 6H); 7.58 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.68 (dd, 1H, J=7.5 Hz, J=7.5 Hz); 7.77 (d, 1H, J=8.3 Hz) (DMSO-d8)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		amorfo	3255 2935 2788 1583 1488 1334 1245 1154 1083 894 570 539	2.28 (s, 6H); 2.65 (t, 2H, J=7.0 Hz); 4.16 (t, 2H, J=7.0 Hz); 6.42 (d, 1H, J=3.0 Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=1.7 Hz); 6.90 (AB, 2H, J=8.8 Hz); 7.00 (AB, 2H, J=7.9 Hz); 7.13 (d, 1H, J=3.1 Hz); 7.19 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.43 (d, 1H, J=8.3 Hz); 7.65 (AB, 2H, J=8.9 Hz) (DMSO-d8)
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		150-150	3437 3072 2920 1568 1471 1348 1303 1171 1140 799 670 598	2.29 (s, 6H); 2.66 (t, 2H, J=6.8 Hz); 4.18 (t, 2H, J=6.8 Hz); 6.45 (d, 1H); 6.87 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.15 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.69 (m, 2H). (DMSO-d8)

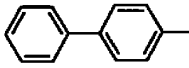
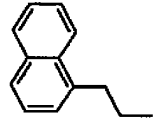
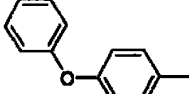
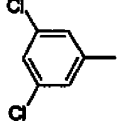
49

~~144~~

Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p.f. °C	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
9		H	H	H	H	H	H	2		66-71	1.56(m 4H); 2.31(m 4H); 2.36(s, 3H); 2.60(m 2H); 4.11(m 2H); 6.31(s, 1H); 6.70(d 1H, J=8.4 Hz); 7.09(s, 1H); 7.29(d, 1H, J=2.3 Hz); 7.38(d 1H, J=8.6 Hz); 7.51(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.94(d, 1H, J=1.0 Hz); 8.00(d 1H, J=8.35 Hz); 10.39(b, 1H). (DMSO-d6)
10		H	H	H	H	H	H	2		54-60	1.54(m 4H); 2.24(m 4H); 2.60(m 2H); 4.06(m 2H); 6.25(s 1H); 6.77(d 1H, J=8.4 Hz); 7.07(s, 1H); 7.23(m 1H); 7.32(d, 1H, J=8.1 Hz); 7.61(m 2H); 7.75(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.95(d 1H, J=7.8 Hz); 8.03(m 2H); 8.34(s, 1H); 10.11(b 1H). (DMSO-d6)
11		H	H	H	H	H	H	2		160-165	1.74(m 4H); 2.71(m 4H); 2.94(m 2H); 4.24(m 2H); 6.27(d 1H, J=2.6 Hz); 6.61(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.09(s, 1H); 7.24(d, 1H, J=8.5 Hz); 7.29(d, 1H, J=2.8 Hz); 7.54(t, 1H, J=7.8 Hz); 7.63(m, 1H); 7.71(m 1H); 8.03(d 1H, J=7.8 Hz); 8.11 8.23(m, 2H); 8.77(d 1H, J=6.2 Hz); 10.46(b, 1H). (DMSO-d6)
12		H	H	H	H	H	H	2		63-57	1.84(m, 4H); 2.60(m 4H); 2.70(m 2H); 4.14(m 2H); 6.31(d 1H, J=2.6 Hz); 6.71(d 1H, J=8.8 Hz); 7.11(s 1H); 7.31(d, 1H, J=2.9 Hz); 7.37(d 1H, J=8.8 Hz); 7.50(d 1H, J=4.4 Hz); 7.91(d, 1H, J=4.6 Hz); 10.63(b, 1H). (DMSO-d6)

50

146

13		H	H	H	H	H	H	2		178-181	1.55(m 4H); 2.33(m, 4H); 2.61(m 2H) 4.11(m 2H); 6.30(d, 1H, J=2.8 Hz) 6.78(dd 1H, J=8.2 J=1.6 Hz); 7.09(s, 1H); 7.28(d 1H J=2.8 Hz); 7.34-7.49(m 4H); 7.67(d 2H J=7.0 Hz); 7.78(AB sys 2H J=8.7 Hz); 7.80(AB sys 2H J=8.7 Hz); 10.06(bs, 1H). (DMSO-d6)
14		H	H	H	H	H	H	2		acetate	1.49(m 4H); 2.31(m, 4H); 2.66(t, 2H J=8.6 Hz) 3.3(m 4H); 4.18(t, 2H J=8.5 Hz); 6.40(dd 1H, J=8.1 J=0.7 Hz); 7.04(dd 1H, J=8.4 J=1.8 Hz); 7.13(m 1H); 7.33-7.44(m 5H); 7.48(d 1H, J=8.6 Hz); 7.62(d, 1H, J=8.4 Hz); 7.76(t, 1H J=4.8 Hz); 7.85(d 1H, J=6.1 Hz); 8.84(s 1H). (DMSO-d6)
15		H	H	H	H	H	H	2		58-62	1.61(m 4H); 2.41(m, 4H); 2.66(t, 2H J=8.6 Hz); 4.12(t, 2H J=8.6 Hz) 6.30(d 1H J=2.8 Hz); 6.76(dd 1H J=8.4 J=1.4 Hz) 6.99(d 2H J=8.8 Hz); 7.04(d 2H, J=7.9 Hz); 7.10(s 1H); 7.21(t, 1H, J=7.4 Hz); 7.28(d 1H, J=3.1 Hz); 7.36(d 1H, J=8.5 Hz); 7.41(t, 2H J=7.9 Hz); 7.69(d 2H, J=8.8 Hz); 9.98(bs 1H). (DMSO-d6)
18		H	H	H	H	H	H	2		145-167	1.62(m 4H); 2.39(m, 4H); 2.84(t, 2H J=8.7 Hz); 4.18(t, 2H J=8.7 Hz) 6.32(d 1H J=3.1 Hz); 6.73(dd 1H, J=8.4 J=1.8 Hz) 7.10(s, 1H) 7.33(d 1H J=3.2 Hz); 7.40(d 1H, J=8.6 Hz); 7.63(d, 2H J=1.9 Hz) 7.90(t, 1H J=1.9 Hz) 10.20(bs 1H). (DMSO-d6)

Datos farmacéuticos

La unión de los nuevos compuestos de fórmula general (I) al receptor 5-HT₆ 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 10 ⁻⁶ M	K _i (nM)
1	98,6	90,2
2	97,7	41,2
3	95,3	19,8
4	90,8	55,2
5	93,4	129,4
6	94,5	74,5
7	95,1	118,6
8	86,9	159,1

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, preferiblemente comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones se preparan mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 80% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general 1) y 40 a 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.

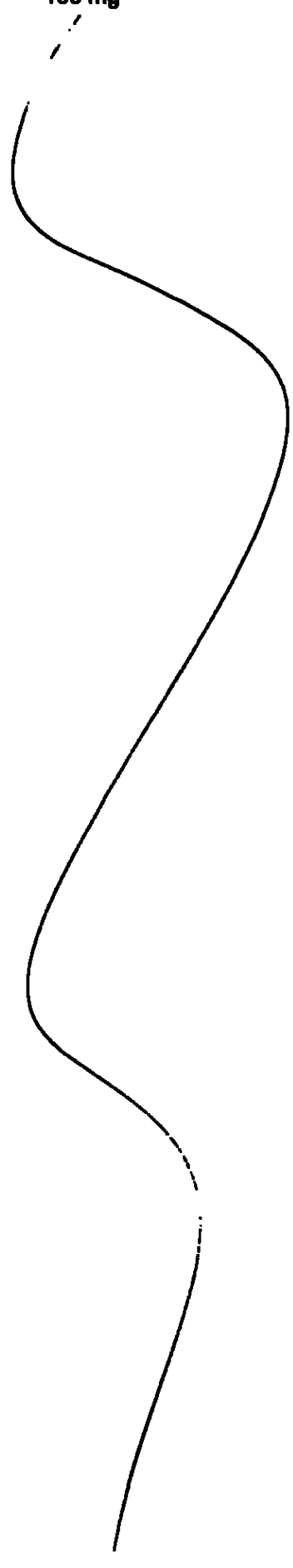
Ejemplo de fórmula por comprimido:

Ejemplo 1	5 mg
Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de sílice coloidal	1 mg
Estearato de magnesio	1 mg

53

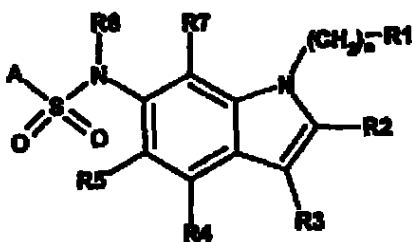
Peso total por comprimido

100 mg



REIVINDICACIONES

1. Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la que

- 5 R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, 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
- 10 miembro del anillo,

- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , 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 radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un radical heteroarilo opcionalmente al menos
- 15 monosustituido,

R^8 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

- con la condición, de que R^8 y R^9 no sean al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos R^8 y R^9 , es un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos es un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos
- 25 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 saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al

menos un heteroátomo más 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 contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

- 5 A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileno, 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,

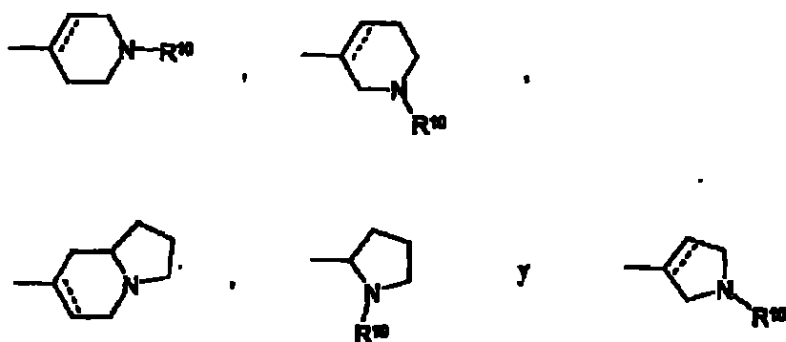
y

- 10 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 y/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.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un
- 20 heteroátomo como miembro del anillo, 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, en el cual los anillos del sistema cíclico tienen 5 ó 6 miembros,

- preferiblemente R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical seleccionado del grupo que consiste en
- 25



en la que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{10} 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 .

5 3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 alquenilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

10 preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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^4 , R^5 y R^7 representan cada uno hidrógeno.

15 4. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^6 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquinilo C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

20 preferiblemente R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

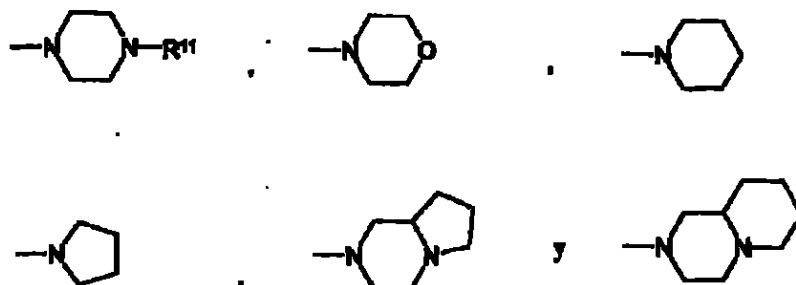
25 5. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquinilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

o

30 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 contiene opcionalmente al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo, 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, en el que los anillos del sistema cíclico tienen 5, 6 ó 7 miembros.

6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^a y R^b , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado.

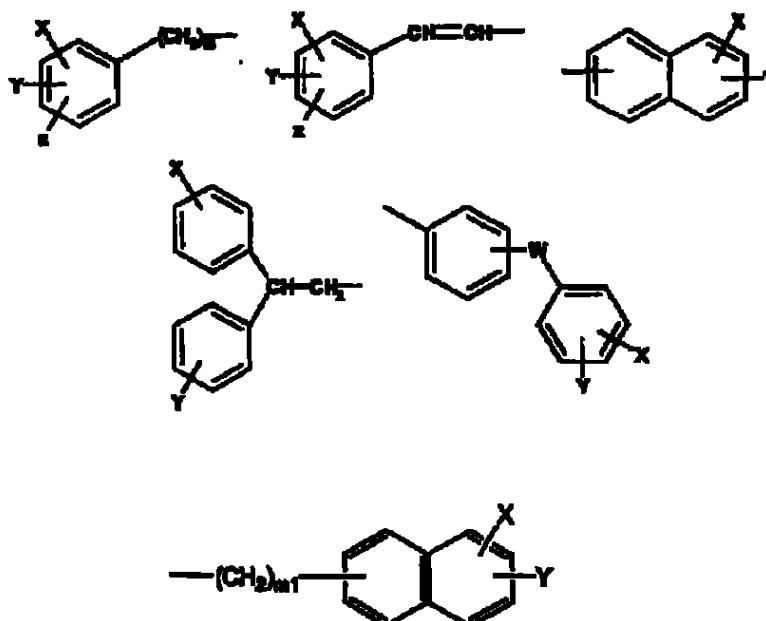
5 **R⁶ y R⁶ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en**



en el que R¹¹ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C₁-C₂.

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 C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno 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,

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, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₈ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₈ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,

en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴,

en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m1 es 1 ó 2.

8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7, elegido del grupo que consiste en

[9] 5-cloro-3-metil-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

[10] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,

[11] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,

[12] 6-cloro-N-[1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-6-il]-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

[13] 4-fenil-N-[1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il]-bencenosulfonamida,

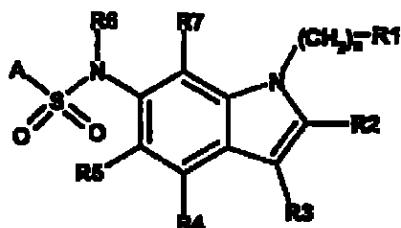
[14] 2-(naft-1-il)-N-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-etanosulfonamida,

[15] 4-fenoxi-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-6-il)-bencenosulfonamida y,

[16] 3,5-dicloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)-H-indol-6-il)-bencenosulfonamida,

y sus sales y solvatos correspondientes.

9. Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la que

R^1 representa un radical $-NR^8R^9$,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 , 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 radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

R^6 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

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;

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.

10. Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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 alquenilo C_2-C_8 lineal

o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquínico C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 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^4 , R^5 y R^7 representan cada uno hidrógeno.

11. Compuesto según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque R^6 es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquénico C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquínico C_2-C_8 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente que R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente que R^6 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

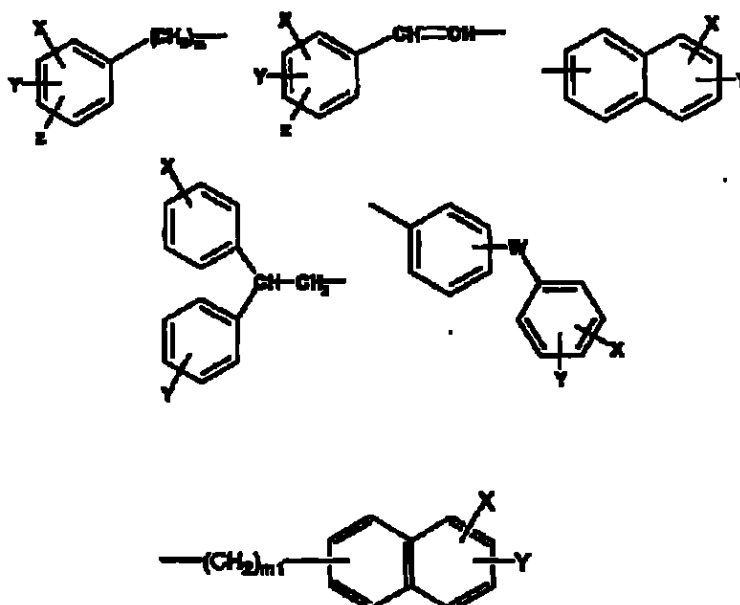
12. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno 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.

13. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 12, 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 pueda(n) unirse a través de un grupo alquénico C_1-C_8 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquénico C_2-C_8 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquínico C_2-C_8 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 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



en el que X, Y, Z cada uno independientemente representan un radical
seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_8
lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_8 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_8 lineal o ramificado,
5 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 CH_2 , O,
S o un radical NR^{14} ,

10 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

m1 es 1 ó 2.

14. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 13, seleccionado del
grupo que consiste en

- 15 [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-
sulfonamida,
[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-2-sulfonamida,
[3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]naftaleno-1-sulfonamida,
[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-6-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-
20 sulfonamida,
[5] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
[6] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-2-(naftalen-1-il)-etanosulfonamida,
[7] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,

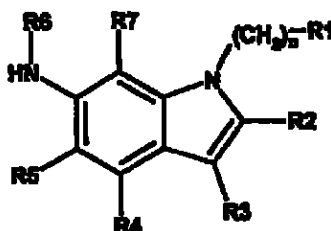
[8] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-6-yl]-3,5-diclorobencenosulfonamida y sus correspondientes sales y solvatos.

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 14, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general (II), o uno de sus derivados convenientemente protegidos,



(II)

- 10 en la que A tiene la significación según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro; se hace reaccionar con al menos un 6-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



(III)

- 15 en la que R¹-R⁷ y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de esta se pueden, si fuera necesario, eliminar los grupos protectores.

16. 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 14, en la que R¹-R⁵, R⁷, n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y R⁶ es alquilo C₁-C₆, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib), en la que R¹-R⁵, R⁷, n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo.

17. Procedimiento para la preparación de las sales, preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque se hace reaccionar al

menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en un disolvente adecuado.

18. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, y opcionalmente uno o más de los excipientes farmacológicamente aceptables.

19. Medicamento según la reivindicación 18 para la regulación del receptor 5-HT₆, 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)

20. Medicamento según la reivindicación 19, preferiblemente para la regulación del receptor 5-HT₆, 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

20. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.

21. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos.

22. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito.

23. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 5 24. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.
25. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia.
- 10 26. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia.
27. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia.
- 15 28. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, 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.
- 20 29. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal.
30. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
- 25 31. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad.
32. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión.
- 30 33. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos bipolares.

34. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos cognitivos de la memoria.
- 5 35. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los procesos de demencia senil.
36. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
- 10 37. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Parkinson.
38. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedad de Huntington.
- 15 39. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, 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.
- 20 40. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple.
41. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.
- 25 42. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad).
- 30 43. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.
44. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia.
- 35 45. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.

46. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.

47. Medicamento según la reivindicación 46 para la regulación del receptor 5-HT₆,
 5 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
 10 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
 15 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de 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,
 20 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).

25 48. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.

49. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos.

30 50. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito.

51. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.

52. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.
53. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia.
54. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia.
55. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia.
56. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, 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.
57. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal.
58. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
59. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad.
60. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión.
61. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos bipolares.
62. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos cognitivos de la memoria.
- 

63. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los procesos de demencia senil.

5 64. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

65. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

10 66. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

15 67. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esclerosis múltiple.

68. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.

20 69. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis.

70. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad).

25 71. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.

30 72. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia.

73. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, 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 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 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.

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 P-INCI-X-04-0273	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA418	
International application No. PCT/EP2004/008510	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 A61K31/4045, C07D209/08, C07D408/12, C07D513/04, A61K31/429, A61P3/04		
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 6 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 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 70.16 and Section 807 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 30.06.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/008510

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 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

1-66 as originally filed

Claims, Numbers

1-73 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/EP2004/008510

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	1-73
	No: Claims	1, 6-9
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2-24
	No: Claims	1-73
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-73
	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-0 815 961 (WABAG WASSERTECHN ANLAGEN GMBH) 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: BROWN F J ET AL: "Evolution of a Series of Peptidoleukotriene Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6-Disubstituted Indoles and Indazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 6, no. 33, 1990, pages 1771-1781, XP002077393 ISSN: 0022-2623

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-D2 compounds on the account of the position 6 of substitution with sulfonamide moiety on the indole ring (instead of the 5-th position for the D1 compounds and 4-th position for the D2 compounds), from the D3 compounds on the account of the sulfonamide moiety (see Claim 1) and 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 in D4 case is an alkyl or alkenyl chain). The D5 compounds differ from the present compounds on the account the N-benzyl moiety from the 1-th position of the indole ring (the present R1 substituent cannot be an aryl moiety). Consequently, the novelty of the present subject-matter is acknowledged.

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

The present application discloses 6-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.

D1, which is regarded as being the closest prior art, 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 (see present Claim 1 and the Claim 1 of D1).

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:

D2 discloses 5-HT-6 modulators, which are 4-sulfonamidoindole derivatives (see compounds of formula (Ie)(page 5 and Claim 6 of Do).

D4 disclose indoles which can be substituted with a sulfonamide moiety in any one of the positions 4-7 of the indole and which are useful to treat the same diseases as in the present case. Though D4 does not specifically disclose the role of 5HT-6 receptors, it clearly discloses the same application in terms of disorders to be treated. The possible discovery of a specific mechanism cannot be taken as an objective problem and eventually an inventive step as such.

The present general structures (Ia-b) differ from the compounds disclosed by D1 only in the positions of substitution with the ASO_2N- and $-(CH_2)_n-R_1$ moieties on the indole ring. D2 teaches that compounds substituted in position 4 with a sulfonamide function are useful as 5-HT-6 modulators. D3 discloses 5-HT-6 modulators, which can be substituted with a cycloalkyl moiety on the nitrogen of the indole ring (see e.g. examples 23, 28, 67 of D3) as for the present case.

Having regard the minor modifications between the present compounds and the D1 compounds and in view of the D2-D4, the skilled person would have expected that the same qualitative effect would be maintain in such similar compounds. Moreover, the present R1 substituent can present very different chemical structures and therefore seems not to be relevant for retention of the claimed activity for the present compounds.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/008510

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 (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/008510

International filing date (day/month/year)
29.07.2004

Priority date (day/month/year)
30.07.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/4045, C07D209/08, C07D409/12, C07D513/04, A61K31/429, A61P3/04

Applicant
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.

1. This opinion 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Gavriliu, D

Telephone No. +49 89 2399-8274



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation 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)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).
- Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	1-73
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-73
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-73
	No: Claims	

2. Citations and explanations
- 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-0 815 961 (WABAG WASSERTECHN ANLAGEN GMBH) 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: BROWN F J ET AL: "Evolution of a Series of Peptidoleukotriene Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6-Disubstituted Indoles and Indazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 6, no. 33, 1990, pages 1771-1781, XP002077393 ISSN: 0022-2623

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-D2 compounds on the account of the position 6 of substitution with sulfonamide moiety on the indole ring (instead of the 5-th position for the D1 compounds and 4-th position for the D2 compounds), from the D3 compounds on the account of the sulfonamide moiety (see Claim 1) and 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 in D4 case is an alkyl or alkenyl chain). The D5 compounds differ from the present compounds on the account the N-benzyl moiety from the 1-th position of the indole ring (the present R1 substituent cannot be an aryl moiety). Consequently, the novelty of the present subject-matter is acknowledged.

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

The present application discloses 6-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.

D1, which is regarded as being the closest prior art, 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 (see present Claim 1 and the Claim 1 of D1).

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:

D2 discloses 5-HT-6 modulators, which are 4-sulfonamidoindole derivatives (see compounds of formula (Ie)(page 5 and Claim 6 of Do).

D4 disclose indoles which can be substituted with a sulfonamide moiety in any one of the positions 4-7 of the indole and which are useful to treat the same diseases as in the present case. Though D4 does not specifically disclose the role of 5HT-6 receptors, it clearly discloses the same application in terms of disorders to be treated. The possible discovery of a specific mechanism cannot be taken as an objective problem and eventually an inventive step as such.

The present general structures (Ia-b) differ from the compounds disclosed by D1 only in the positions of substitution with the ASO_2N- and $-(CH_2)_n-R_1$ moieties on the indole ring. D2 teaches that compounds substituted in position 4 with a sulfonamide function are useful as 5-HT-6 modulators. D3 discloses 5-HT-6 modulators, which can be substituted with a cycloalkyl moiety on the nitrogen of the indole ring (see e.g. examples 23, 28, 67 of D3) as for the present case. Having regard the minor modifications between the present compounds and the D1 compounds and in view of the D2-D4, the skilled person would have expected that the same qualitative effect would be maintain in such similar compounds. Moreover, the present R_1 substituent can present very different chemical structures and therefore seems not to be relevant for retention of the claimed activity for the present 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 (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ET0021PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/008510	International filing date (day/month/year) 29/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/06/2003
Applicant LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.		

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-6 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 ALS 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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4045 C07D209/08 C07D409/12 C07D513/04 A61K31/429
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 bases 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) 22 May 2003 (2003-05-22) page 33, line 1 - page 35, line 3; claims; examples ✓	1-73
Y	EP 0 815 961 A (WABAG WASSERTECHN ANLAGEN GMBH) 7 January 1998 (1998-01-07) compounds of formula (Ie) page 14, line 3 - page 15, line 10; claims ✓	1-73
Y	WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD ; GILLIG JAMES RONALD (US); HEINZ LAWRENCE JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08) page 102, line 30 - page 116, line 17; claims; examples ✓ 2,8-10,18,-21,23-,25,28,30,48-50,59,60,67 -/-	1-73

☒ 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 referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2004

Date of mailing of the international search report

27/09/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Gavr111u, D

179

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) 14 October 1969 (1969-10-14) the whole document ✓	1-73
A	BROWN F J ET AL: "Evolution of a Series of Peptidoleukotriene Antagonists: Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6-Disubstituted Indoles and Indazoles" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 6, no. 33, 1990, pages 1771-1781, XP002077393 ✓ ISSN: 0022-2623 the whole document	1-73

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 0815961	A	07-01-1998	DE	19625184 A1	08-01-1998
			EP	0815961 A2	07-01-1998
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
			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

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
(if desired) (12 characters maximum) ET0021PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

Indol-6-yl sulfonamide derivatives, their preparation and their use in medicaments

Box No. II APPLICANT

☐ 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.
Av. Mare de Déu de Montserrat, 221
E-08041 Barcelona
SPAIN

Telephone No.
+34-934468058Facsimile No.
+34-934501611

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

ES

State (that is, country) of residence:

ES

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☒ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☐ 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
C/Casanova 264 4^a 1a
E-08021 Barcelona
SPAIN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ 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:

ES

State (that is, country) of residence:

ES

This person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☒ the United States
of America only☐ the States indicated in
the Supplemental Box☒ 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:☐ agent☐ 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.,
Clarke, Modet & Co.
C/Goya, 11
E-28001 Madrid
SPAIN

Telephone No.
+34-918065600Facsimile No.
+34-918065607

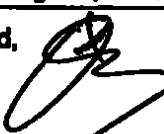
Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ 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.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <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> CODONY SOLER, Xavier C/Lepanto 71-77 2° 1a E-08301 Mataro (Barcelona) SPAIN	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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> DORDAL ZUERAS, Alberto C/Maladeta 26, 3° 3a E-08016 Barcelona SPAIN	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <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> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATIONS				
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. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <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>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
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) July 30, 2003 (30/07/2003)	P200301810	ES		
item (2)				
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
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: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box * 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)): 				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
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): ISA / 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): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
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):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ 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			:
☐ 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			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 4 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 66 claims : 23 abstract : 1 drawings : 1 Sub-total number of sheets : 93 sequence listing : 1 tables related thereto : 1 (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below) Total number of sheets : 93 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	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): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: : 1 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (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) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (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) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☐ other (specify): :	
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE 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). Madrid, 21.07.04 X  A. Davila Baz		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

COLOMBIA

Carrera 11 nº 93-43, Of. 404 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6350813-Fax: (57 1) 6350824-E-mail:clarksmoet@clarksmoet.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 enseñanzas 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, cancelación 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 desleal, 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, tutelas 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 concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en:

a los

días de

on this

day of

31 ENE 2005

of 2005

José María RAFOLS FERRER
Attorney

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

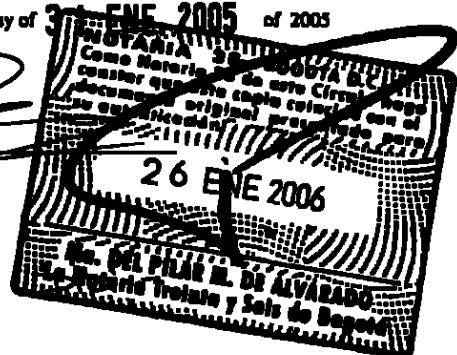
and in present execution of its business activity, domiciled at
Av. Mare de Déu de Montserrat, E-08041, SPAIN

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: conciliate, 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

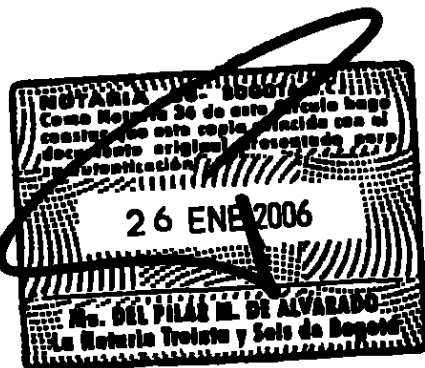


-GENCIA.- La extiendo yo, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, Notario del Ilustre Colegio de Notarios de Cataluña, para hacer constar que la firma que antecede de DON JOSÉ MARÍA RAFOLS FERRER, como apoderado de la entidad "LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.", la considero legítima por haber sido puesta en mi presencia. Hago constar que tiene concedido un poder otorgado a su favor, mediante escritura autorizada ante mí el día 1 de febrero de 2.000, 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. ESTEVÉ, 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

03

10/2004

APÓSTILLE (o legalización única)
(Convenión de la Haya du 5 de octubre, 1961-Real Decreto/1978,
de 2 de octubre)

1. País **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**

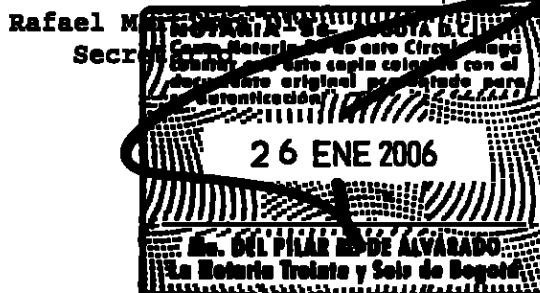
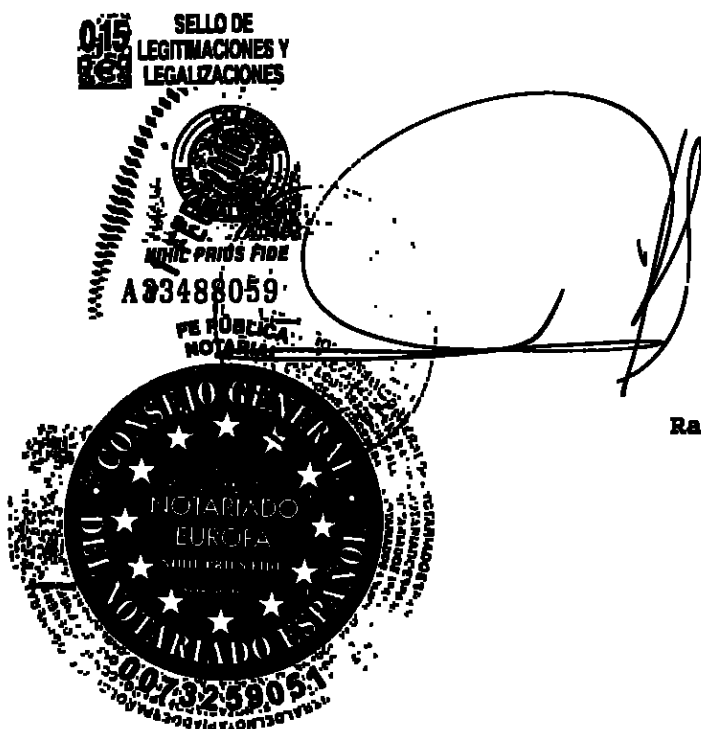
6. El 01 de Febrero de 2005.

7. Por **DON RAFAEL MARTÍNEZ DIE**, Secretario.

8. Con el N° : **-6155-**

9. Sello/timbre:

10. Firma:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 06007730 00000000 Folios: 106
 Fecha (AMD): 2006-01-27 17:06:49
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE: TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. ✓	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. ✓	()	()
- Descripción de la invención. ✓	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. ✗	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas. ✓	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma manuscrita]
 Enero 27 de 2006

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIOS DEL DR ESTEVE S.A

REFERENCIA	Radicación No.	6 7738
	Solicitud internacional	EP/2004/008510
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2664

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 : 03 MAR 2006
[ramos :]

P 746