



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-7745

54. TÍTULO Derivados de 5-indolilsulfonamidas, su
preparación y su uso como moduladores de S-HT₆

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4045, C07D
209/08, 409/12, 513/04, A61K 31/429, A61P 3/04, A61K31/1

71. SOLICITANTE Laboratorios Del Dr Esteve S.A.

DOMICILIO Barcelona, España

74. APODERADO Dilia Maria Rodriguez D'Alenun

22. BOGOTÁ, D. C., Enero 27. 2006.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28-02-2006

1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2) LICITANTE
(71)

Nombre: LABORATORIOS DEL DR.
ESTEVE S.A.

Dirección: Avenida Mare de Déu de
Montserrat 221, E-08041 Barcelona,
España

Nacionalidad o domicilio:
Barcelona, España

Lugar de constitución: España

Teléfono:

Fax:

E. Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT: ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO Cual _____

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/EP2004/008511 Fecha: Julio 29, 2004

Publicación Internacional No. WO2005/013977 A1 Fecha: Febrero 17, 2005

6) Título (54) DERIVADOS DE 5-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, A61K 31/37

8) PRIORIDAD

SI ☒ NO ☐

33) País de Origen

ESPAÑA

(32) Fecha

JULIO 30, 2003

(31) Número de
Solicitud

P200301805

9) Comprobante de pago N°. 06-6,532 Fecha: Enero 25, 2006

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

WR

P-749.
2
H

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06007745 00000000 Folios: 232
Fecha (MM): 2006-01-27 17:42:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 6,532
FECHA : ENERO 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NOJET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49044330	25/01/2006	7,404,500.00

***** CONCEPTO *****

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

3 #

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☒ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 - 1. Reporte internacional de búsqueda
 - 2. Solicitud PCT

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente.

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

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

COLOMBIA

Carrera 11 n° 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)

por 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. 41.654.882 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 la (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 enclaves 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, oposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión 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 judicial, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(s) 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 hicieran.

Dado y firmado en:

a los

día de

Granted and signed at Barcelona

on this day of 31

José María RAFOLS FERRER
Attorney

POWER OF ATTORNEY

I (we), Jose Maria RAFOLS FERRER the undersigned legal representative(s) of

Laboratorios del Dr. Breyer S. A.

an organization existing, under the laws of

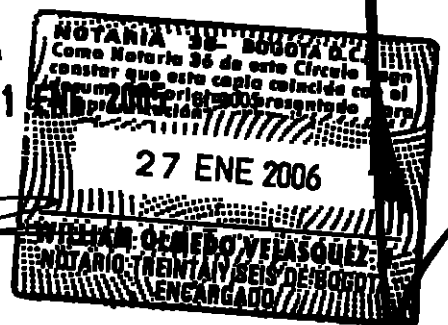
SPAIN

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. 41.654.882 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.

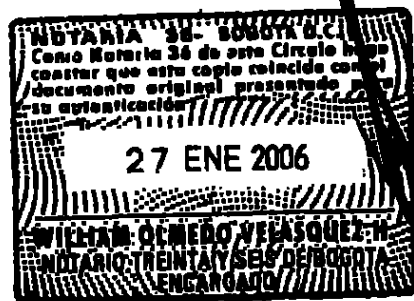


-GENCIA.- La extiendo yo, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, Notario del Ilustre Colegio de Notarios de Cataluña, para hacer constar que la firma que antecede de DON JOSÉ MARÍA RAFOLS FERRER, como apoderado de la entidad "LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.", la considero legítima por haber sido puesta en mi presencia. 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. ESTEVE, S.A., es una compañía mercantil de nacionalidad española, que se rige por las leyes de España, debidamente inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona, al tomo 21254, folio 190, hoja número B-19079, inscripción 76ª y con número de identificación fiscal A-08-037236.

Y para que así conste y surta efecto en Colombia, la extiendo en Barcelona, a 31 de enero de 2005.

Asiento número 131, Libro Indicador número 8.





5Y0174010

10/2004

APOSTILLE (o legalización única)
(Convención 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:

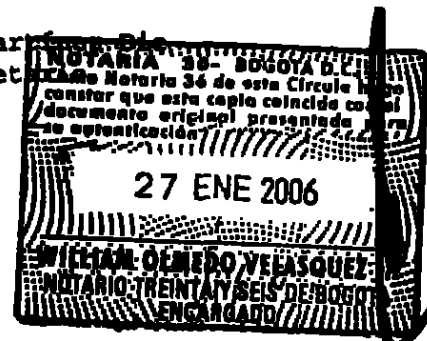
10. Firma:

015
SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

NOT. PRIOS FIDE
A33488059
FE PÚBLICA
NOTARIA



Rafael Martínez Die
Secretario



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/013977 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/EP2004/008511

(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, GI, GM, GR, 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:
P200301805 30 July 2003 (30.07.2003) ES

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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 Déu De Montserrat 221, E-08041 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-08301 Mataró (ES). DORDAL
ZUERAS, Alberto [ES/ES]; C/Maladeta, 26 3^a 3a,
E-08016 Barcelona (ES).

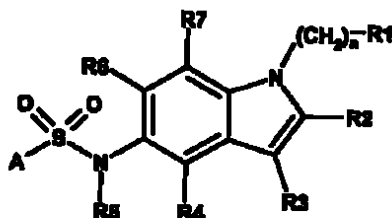
Published:

— 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-5-YL SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 AS MODULA-
TORS

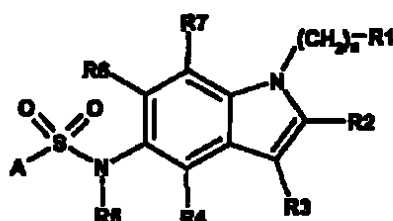
(1a, 1b, 1c)



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

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

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



(Ia, Ib, Ic)

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

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

20

The superfamily of serotonin receptors (5-HT) comprises 7 classes (5-HT₁-5-HT₇), which cover 14 human subclasses [D. Hoyer, et al., *Neuropharmacology*, 1997, 36, 419]. The 5-HT₆ receptor has been the last serotonin receptor identified by molecular cloning in rats [F.J. Monsma, et al.,
25 *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] as well as in humans [R. Kohen, et al., *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. The compounds with an affinity for the 5-HT₆

-2-

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.

25

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 persons from all age groups, since they increase the risk of developing other serious and even mortal diseases, preferably diabetes and coronary artery diseases.

30

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, 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-5-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

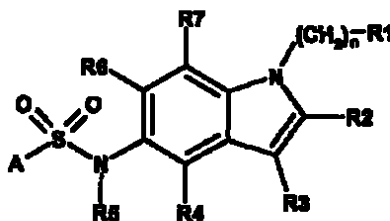
10-8

-4-

or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in mammals, including humans. These compounds are also suitable for the preparation of a medicament for cognitive enhancement.

5

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



(Ia)

10

wherein

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^8 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

R^5 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,

5

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

10

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 additional heteroatom as a ring member and/or which may

15

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

A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain

20

at least one heteroatom as a ring member in one or more of its rings

and

25

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

optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its

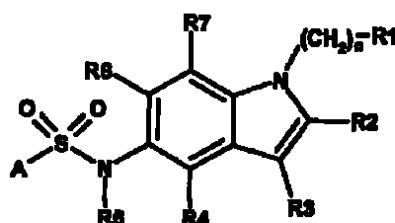
30

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.

12

-6-

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



(Ib)

5

wherein

R¹ represents a -NR⁸R⁹ radical,

10 R², R³, R⁴, R⁸ and R⁷, identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, linear or branched aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl radical or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

15

R⁵ represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

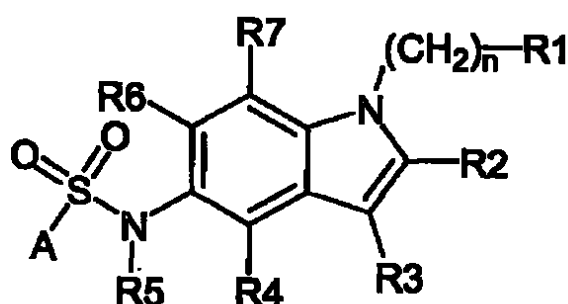
20 R⁸ and R⁹, identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted, C₁-C₄ aliphatic radical,

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

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

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

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



(Ic),

wherein

15

R¹ represents a -NR⁸R⁹ radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, cycloaliphatic radical, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,

20

R², R³, R⁴, R⁶ 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 an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

25

R⁵ represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

- 5 **R⁶ and R⁶, identical or different, each represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,**

or

10

- R⁸ and R⁹ together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-**
15 **substituted, mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,**

- A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, which may be bonded via an optionally at least mono-**
20 **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

- 25 **n is 0, 1, 2, 3 or 4;**

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

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

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

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

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

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

which is substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen, unless otherwise defined, from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkyl, linear or branched C₁-C₆ perfluoroalkoxy and benzyl, 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 rings of the mono- or bicyclic ring system contain one or more heteroatoms, these heteroatoms may, independently from one another, preferably be chosen from the group consisting of nitrogen, sulphur and oxygen, more preferably nitrogen is chosen as a heteroatom.

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

If A is a mono- or polycyclic aromatic ring system which may be bonded via an alkylene, alkenylene or alkynylene group and/or which may contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of nitro, -O-phenyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -C(=O)-C₁₋₆ alkyl, 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, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl, more preferably from the group consisting of nitro, -O-phenyl, -C(=O)-C₁₋₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, halogen, linear or branched C₁-C₆ alkyl, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl, even more preferably from the group consisting of nitro, -O-phenyl, -O-CH₃, -C(=O)-CH₃, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-C₆ alkyl, an optionally at least mono-substituted phenyl radical and 5- or 6-membered heteroaryl.

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

If the previously mentioned phenyl radical is itself substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, linear or branched 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, represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl.

If the previously mentioned alkylene, alkenylene or alkynylene group is substituted by one or more substituents, each of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, halogen, linear or branched 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.

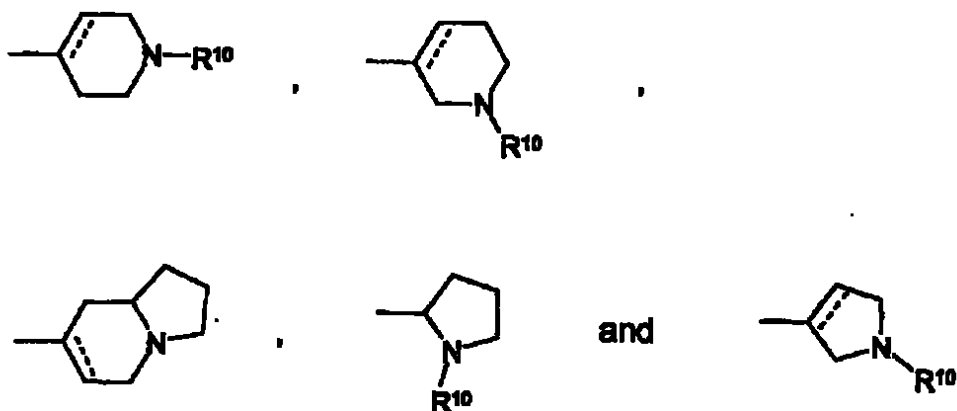
If said phenyl radical is itself substituted by one or more substituents, each one of these substituents may preferably be chosen from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-C₆ alkyl, linear or branched C₁-C₆ alkoxy, linear or branched C₁-C₆ alkylthio, trifluoromethyl radical, cyano radical and a -NR¹²R¹³ radical, wherein R¹² and R¹³, identical or different, represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl.

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.

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

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

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



- wherein, if present, the dotted line is 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
 20 defined as above.

5 Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_8 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_8 alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_8 alkynyl radical,

10 more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

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

15 The use of sulfonamide derivatives of general formula (Ia) is 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 mono-substituted C_2-C_8 alkynyl radical,

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

even more preferably R^6 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical and R^1 , R^4 , R^8-R^9 , A and n are defined as above.

25 Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein R^8 and R^9 , identical or different, each represent 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,

30

with the proviso that R^8 and R^9 do not represent hydrogen at the same

20

-14-

time, and if one of them, R^8 and R^9 , represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_4 aliphatic radical, the other one represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, with at least five carbon
5 atoms, or

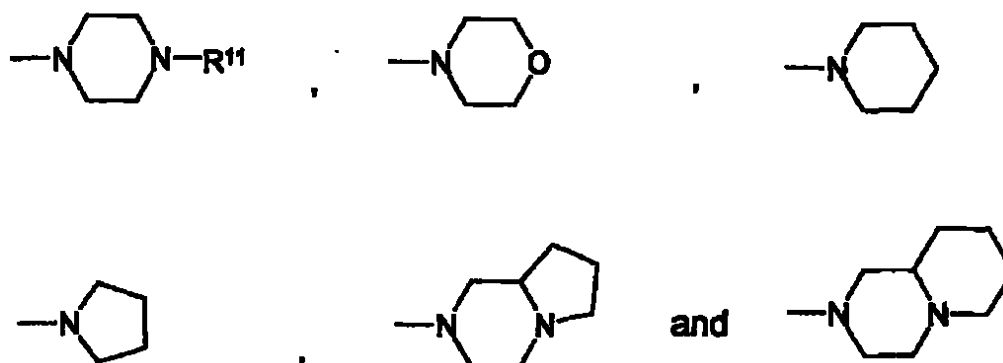
R^8 and R^9 together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring which may contain at least one additional heteroatom as a ring member
10 and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, 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 is the use of 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 do not represent hydrogen at the same time, and if one of them, R^8 and R^9 , represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_4 aliphatic radical, the other one represents a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical, with at least five carbon
25 atoms, or

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



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

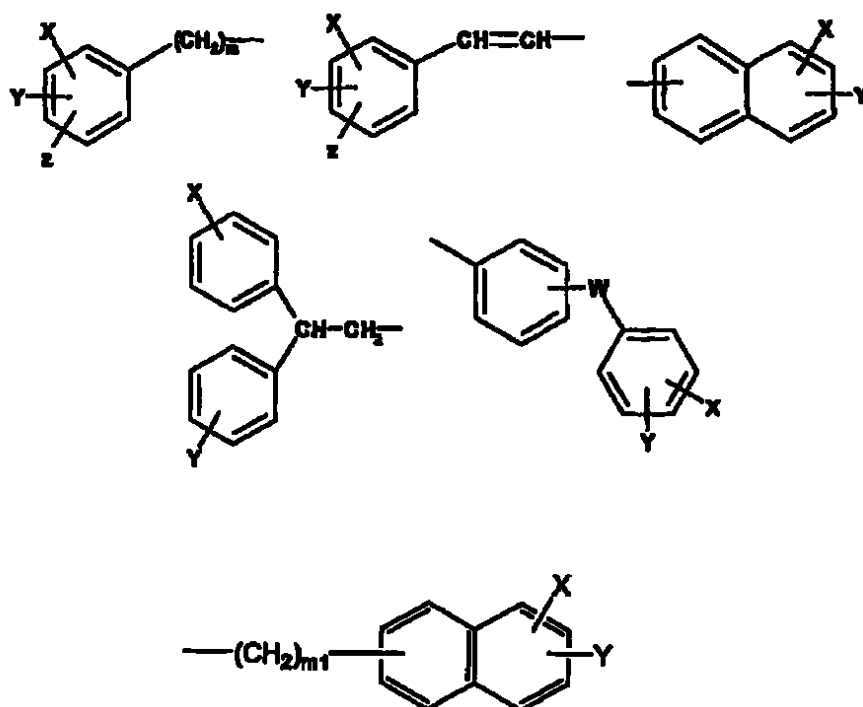
5

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (1a) 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,

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or
15 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
 5 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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,

10 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,

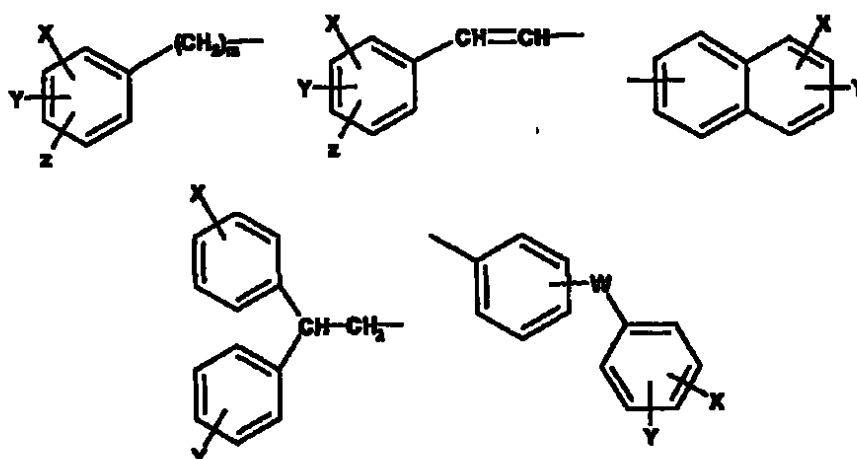
15 wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl,

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,

24

-18-

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,

5

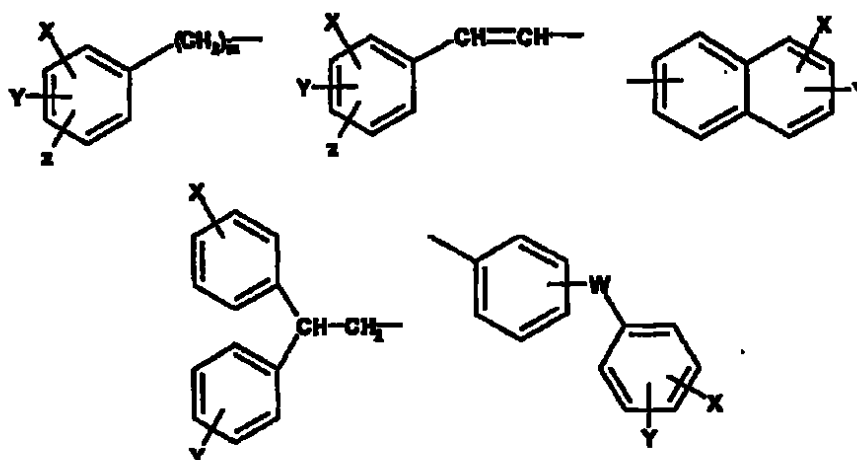
and

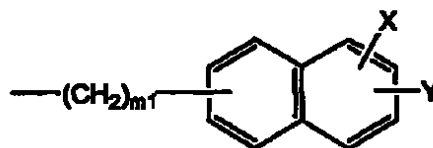
m is 0, 1, 2, 3 or 4.

10 and R¹-R⁹ and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of quinoliny, benzo[b]thiophenyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, thiophenyl and
 15 imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of fluorine, bromine, chlorine, methyl, phenyl, nitro, -C(=O)-CH₃, -O-CH₃ and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C₁-₂ alkylene group or a C₂ alkenylene group,

20 or a radical chosen from the group consisting of





wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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 (Ia) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; preferably n is 1, 2 or 3; more preferably n is 2 or 3 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

- 5 [16] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [17] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- 10 [18] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [28] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [43] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [44] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- [45] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide,
- 20 [46] 6-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- [47] 4-phenyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,
- 25 [48] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)ethanesulfonamide,
- 30 [49] 4-phenoxy-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,

Z
27

-21-

[50] 3,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,

5 [51] 4,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)thiophene-2-sulfonamide and

[52] 5-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide,

10 and their corresponding salts and solvates.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkynyl radical,

more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

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

25 Sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^5 hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkynyl radical,

30

28

-22-

preferably that R^5 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

even more preferably R^5 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical and R^1 -
5 R^4 , R^6-R^9 , A and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^6 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

with the proviso that R^6 and R^9 are not hydrogen at the same time and R^1-R^7 , A and n are defined as above.

Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ib)
15 wherein R^6 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical,

with the proviso that R^6 and R^9 are not hydrogen at the same time, and R^1-R^7 , A and n are defined as above.

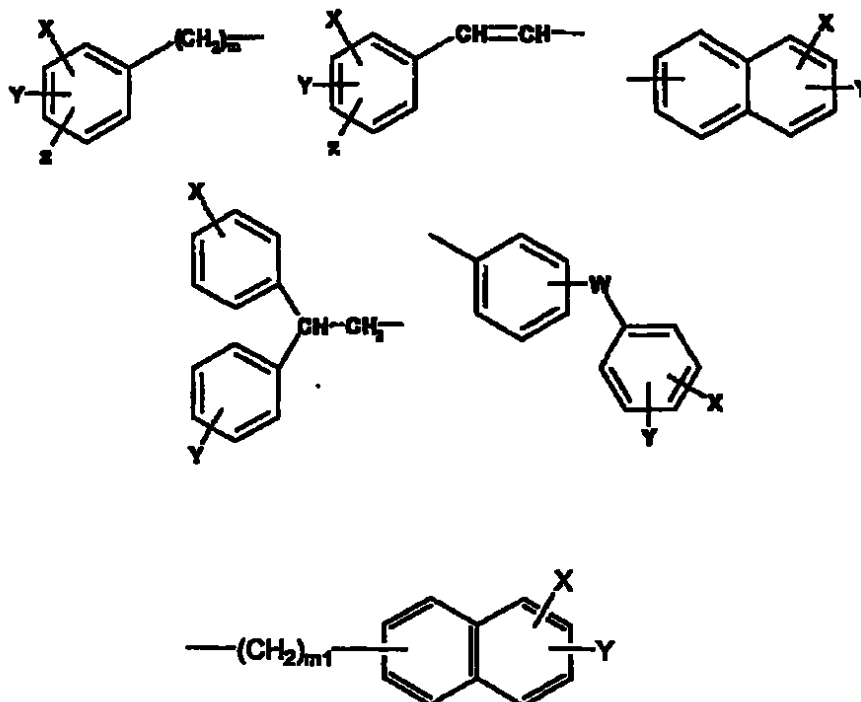
20

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
25 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,

preferably A represents an optionally at least mono-substituted mono- or
30 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,

-23-

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, nitro, acetyl, linear or branched C_1-C_8 alkyl, linear or branched C_1-C_8 alkoxy, linear or branched C_1-C_8 alkylthio, a trifluoromethyl radical, a cyano radical and a $-NR^{12}R^{13}$ radical,

10

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

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

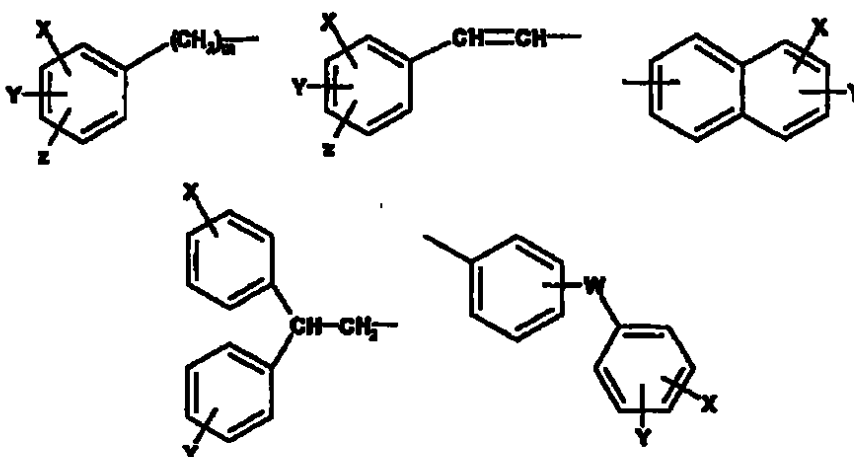
wherein R^{14} is hydrogen or a linear or branched C_1-C_8 alkyl,

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

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

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (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,

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 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,

wherein R^{12} and R^{13} , identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C_1 - C_6 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,

and

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

10

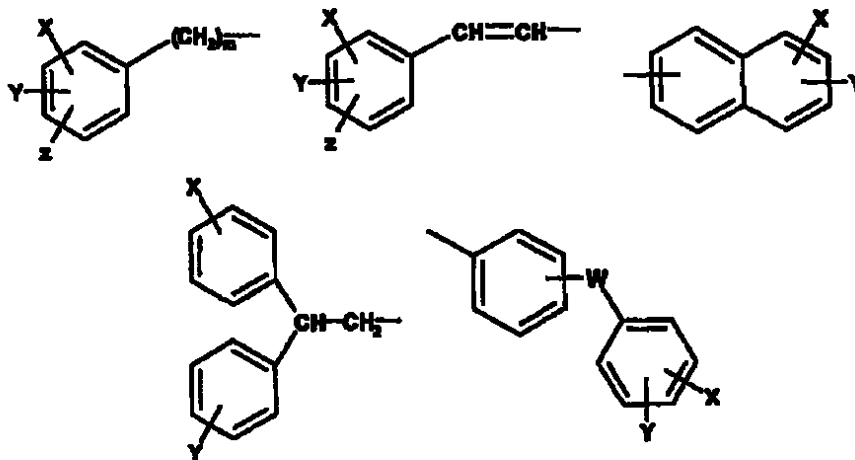
and R¹-R⁹ and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of quinoliny, benzo[b]thiophenyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of fluorine, bromine, chlorine, methyl, phenyl, nitro, -C(=O)-CH₃, -O-CH₃ and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C₁-₂ alkylene group or a C₂ alkenylene group,

15

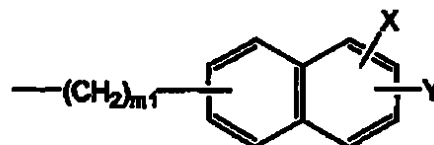
20

or a radical chosen from the group consisting of



32

-26-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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, 2 or 3; more preferably n is 2 or 3

and R¹ to R⁹ and A are defined as above.

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

- 5 [1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- 10 [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloronaphthalene-1-sulfonamide,
- [5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzenesulfonamide,
- 15 [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-quinoline-8-sulfonamide,
- [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 20 [8] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methylbenzenesulfonamide,
- [9] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chlorothiophene-2-sulfonamide,
- 25 [10] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamide,
- [11] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 30

J
3A

- [12] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- 5 [13] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-bromobenzenesulfonamide,
- [14] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-nitrobenzenesulfonamide,
- 10 [15] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-1-phenylmethanesulfonamide,
- [19] *trans*-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-2-phenylethanesulfonamide,
- 15 [20] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4,5-dichlorothiophene-2-sulfonamide,
- [21] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-acetylbenzenesulfonamide,
- 20 [22] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-bromobenzenesulfonamide,
- [23] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methoxybenzenesulfonamide,
- 25 [24] N-[3-(2-diethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [25] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-nitrobenzenesulfonamide,
- 30 [26] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-fluorobenzenesulfonamide,

~~35~~
35

- [27] N-[1-(2-diethylaminoethyl)-1H-indol-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide
- 5 [29] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,
- [30] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,
- [31] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 10 [32] 5-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [33] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-
- 15 sulfonamide,
- [34] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,
- 20 [35] 6-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- [36] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 25 [37] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-(naphth-1-yl)ethanesulfonamide,
- [38] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenoxy-
- 30 benzenesulfonamide,

36

-30-

[39] 3,5-dichloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-benzenesulfonamide,

5 [40] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,

[41] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide and

10 [42] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,

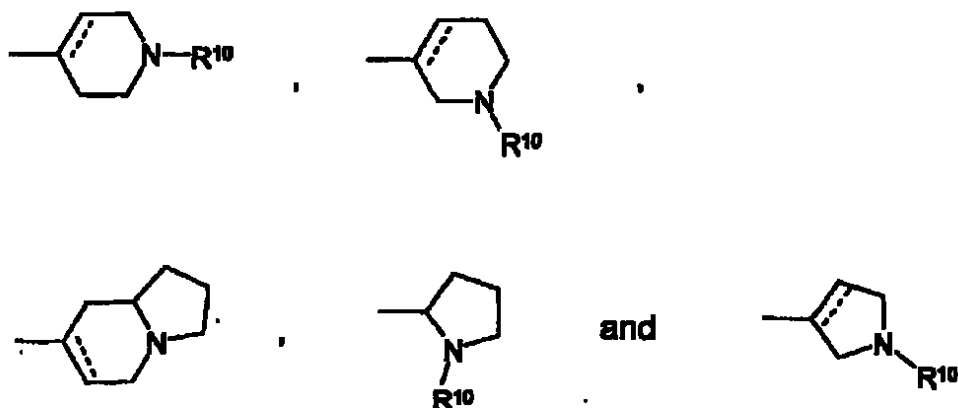
and their corresponding salts and solvates.

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

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

37

-31-



wherein, if present, the dotted line is 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.

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkynyl radical,

more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

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

38

-32-

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R⁵ represents hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₁-C₆ alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkynyl radical,

more preferably R⁵ represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₁-C₆ alkyl radical,

even more preferably R⁵ represents hydrogen or a C₁-C₂ alkyl radical and R¹-R⁴, R⁶-R⁹, A and n are defined as above.

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R⁸ and R⁹, identical or different, each represent a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₁-C₁₀ alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₁₀ alkenyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₁₀ alkynyl radical, or R⁸ and R⁹ together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered and R¹-R⁷, A and n are defined as above.

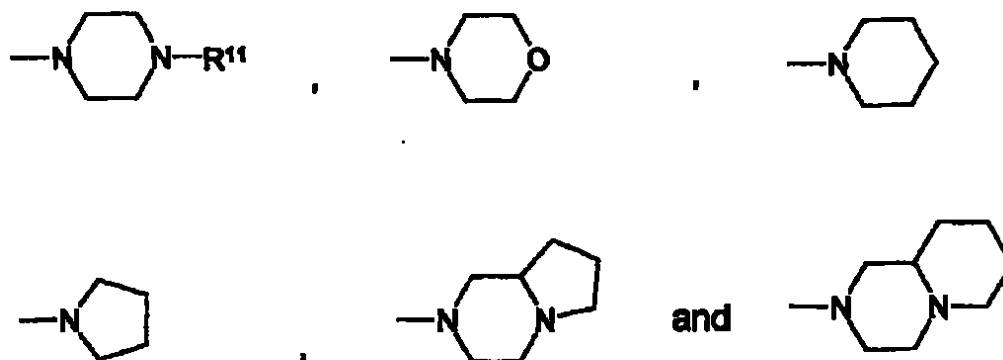
Particularly preferred are sulfonamide derivatives of general formula (Ic), wherein R⁸ and R⁹, identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched C₁-C₁₀ alkyl radical, or

30

39

-33-

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



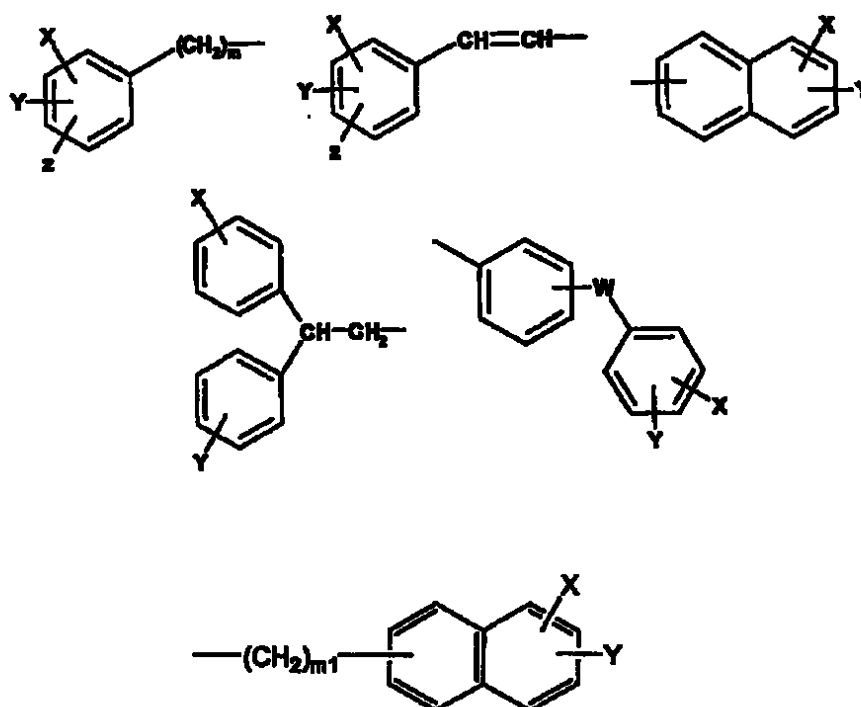
wherein R^{11} , if present, represents hydrogen, a linear or branched C_1 - C_8 alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical, and R^1 - R^9 , A and n are defined as above.

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 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,

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,

20 or a radical chosen from the group consisting of



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical
 5 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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,

10 wherein R^{12} and R^{13} , identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C_1-C_6 alkyl,

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

15

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

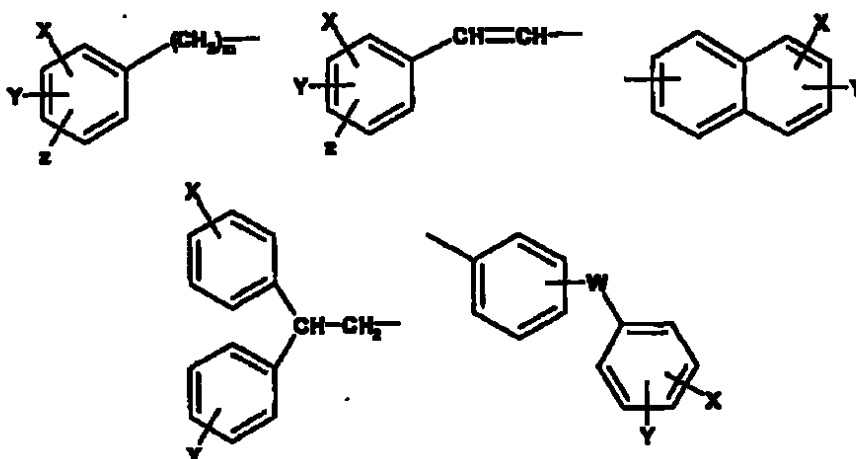
m is 0, 1, 2, 3 or 4 and

20 m_1 is 1 or 2, preferably 2, and R^1-R^8 and n are defined as above.

41/3

-35-

- 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-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,

20

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-C₈ alkyl,

5

and

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

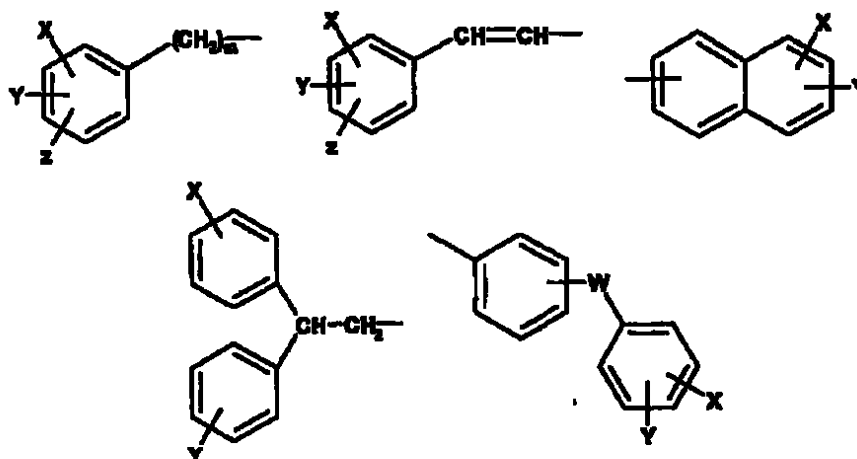
10 and R¹-R⁹ and n are defined as above.

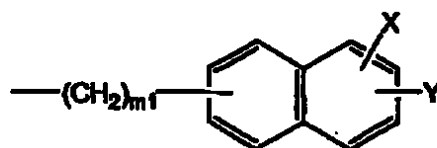
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred,

wherein A represents a heteroaryl radical selected from the group consisting of quinoliny, benzo[b]thiophenyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, thiophenyl and

15 imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of fluorine, bromine, chlorine, methyl, phenyl, nitro, -C(=O)-CH₃, -O-CH₃ and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C₁-₂ alkylene group or a C₂ alkenylene group,

20 or a radical chosen from the group consisting of





wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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,

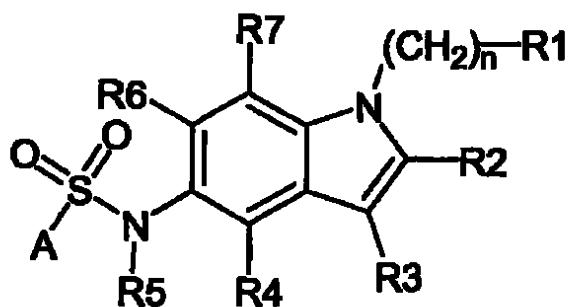
wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₈ alkyl,

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 (Ic) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; preferably n is 1, 2 or 3; more preferably n is 2 or 3 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 represents hydrogen or an alkyl radical selected from the group consisting of methyl, ethyl, n-propyl and iso-propyl, more preferably hydrogen or methyl,

R^3 , R^4 , R^6 and R^7 each represent hydrogen,

15 R^5 represents hydrogen,

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

20 or

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

25

A represents an aryl or heteroaryl radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, quinolyl, benzo[b]thiophenyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of fluorine, bromine, chlorine, methyl, phenyl, nitro, -C(=O)-CH₃, -O-CH₃ and -O-phenyl and/or which may be bonded via a C₁₋₂ alkylene group or a C₂ alkenylene group,

and

n is 2 or 3,

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

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

20

[1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

25

[2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,

[3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

30

[4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloronaphthalene-1-sulfonamide,

[5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzenesulfonamide,

2/3
46

-40-

- [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-quinoline-8-sulfonamide,
- [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 5 [8] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methylbenzenesulfonamide,
- [9] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chlorothiophene-2-sulfonamide,
- 10 [10] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamide,
- [11] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chlorimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [12] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- [13] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-bromobenzenesulfonamide,
- 20 [14] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-nitrobenzenesulfonamide,
- 25 [15] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-1-phenylmethanesulfonamide,
- [16] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- 30 [17] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

47

-41-

- [18] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 5 [19] *trans*-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-2-phenylethanesulfonamide,
- [20] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4,5-dichlorothiophene-2-sulfonamide,
- 10 [21] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-acetylbenzenesulfonamide,
- [22] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-bromobenzenesulfonamide,
- 15 [23] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methoxybenzenesulfonamide,
- [24] N-[3-(2-diethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 20 [25] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-nitrobenzenesulfonamide,
- [26] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-fluorobenzenesulfonamide,
- 25 [27] N-[1-(2-diethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- [28] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 30 [29] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,

8
48

-42-

- [30] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,
- [31] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 5 [32] 5-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [33] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,
- 10 [34] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,
- [35] 6-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [36] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,
- [37] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-(naphth-1-yl)ethanesulfonamide,
- 20 [38] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 25 [39] 3,5-dichloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,
- [40] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,
- 30

5
49

-43-

- [41] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide and
- 5 [42] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,
- [43] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 10 [44] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-2-sulfonamide,
- [45] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide,
- [46] 6-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 15 [47] 4-phenyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,
- [48] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)ethanesulfonamide,
- 20 [49] 4-phenoxy-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,
- 25 [50] 3,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonylamide,
- [51] 4,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)thiophene-2-sulfonamide and
- 30 [52] 5-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-

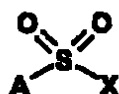
sulfonamide,

and their corresponding salts and solvates.

5 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, more preferably of hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulphuric acid, nitric acid, and the salts of organic acids, more preferably of citric
10 acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc.

Below, the expression sulfonamide derivatives of the general formula (I), refers to one or more compounds of general formula (Ia) and/or to one or more
15 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
20 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 R¹-R⁹, n and A have the previously indicated meaning, according to which at least one
25 compound of general formula (II),

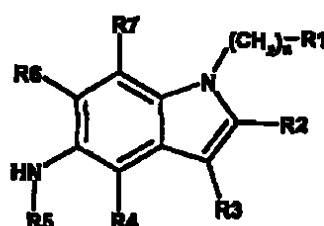


(II)

wherein A has the previously mentioned meaning, and X is an acceptable leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine; reacts with at least one substituted 5-aminolndole of general formula (III)

h
51

-45-



(III)

wherein R¹-R⁷ and n have the previously indicated meaning, or one of their suitable protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are removed in order to obtain the corresponding sulfonamide derivative of formula (I), which may be purified and/or isolated 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-ethyldisopropylamine 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.

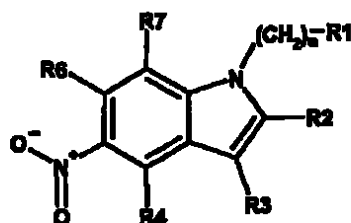
The resulting sulfonamide derivative of general formula (I) may be purified and/or isolated according to conventional methods known in the prior art.

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

The compounds of general formula (II) are commercially available, or they may be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in the literature [E.E.Gilbert, Synthesis,
15 1969, 1, 3]. The compounds of general formula (III) may also be prepared according to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to those described in the literature: Pigerol, Charles; De Cointet de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; Werbenec, Jean Pierre; Broll, Madeleine. (Labaz S. A., Fr.). Ger. Offen. (1977). DE 2727047 19771229. Schwink, Lothar;
20 Stengelin, Siegfried; Gossel, Matthias. Preparation of indol-5-ylureas and related compounds for the treatment of obesity and type II diabetes. WO 0315769 A1 20030227. One of them consists of nitro group reduction of derivatives of general formula (IV) by methods known in the prior art, as for example: BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J
25 Heterocycl Chem , 2000, 37 (5), 1103-1108. FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; J Prakt Chem/Chem-Ztg, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L. F.; BACMAYARI, D. P.; JONES, M. L.; HUNTER, R. N.; TANSIK, R. L.; JOYNER, S. S.; BOYTOS, C. M.; RUDOLPH, S. K.; KNICK, V.; WILSON, H. R.; CADDELL, J. M.; FRIEDMAN, H. S.; ET AL.; J Med Chem, 1996, 39 (4),
30 892-903.

3
4
53

-47-



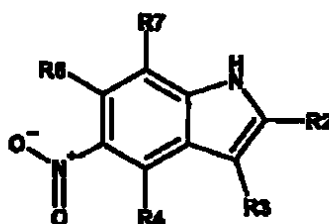
(IV)

wherein R^1 - R^7 and n have the previously indicated meaning, or one of their
 5 suitably protected derivatives, and, if necessary, the protective groups are
 removed in order to obtain the corresponding amine of general formula (III),
 which may be purified and/or isolated by means of conventional methods known
 in the prior art.

10 The compounds of general formula (IV) may also be prepared according
 to standard methods known in the prior art, for example by methods similar to
 those described in the literature: Journal of Heterocyclic Chemistry, 37(5), 1103-
 1108; 2000; Schwink, Lothar; Stengel, Siegfried; Gossel, Matthias.
 Preparation of indol-5-ylureas and related compounds for the treatment of
 15 obesity and type II diabetes WO 0315769 A1 20030227; Baxter, Andrew;
 Brough, Stephen; McNally, Thomas; Mortimore, Michael; Cladingboel, David.
 Preparation of N-aryl-1-adamantaneacetamides and analogs as purinergic P2Z
 receptor antagonists WO 9929660 A1 19990617; Pigerol, Charles; De Colinet
 de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; Werbenec, Jean Pierre; Broll, Madeleine.
 20 Indole derivatives. Ger. Offen. (1977), DE 2727047 19771229.

One of them consists of the alkylation of nitro derivatives of general
 formula (V) by methods known in the art, as for example: BHAGWAT, S. S.;
 GUDE, C.; Tetrahedron Lett, 1994, 35 (12), 1847-1850. BRATTON, L. D.;
 25 ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem, 2000, 37
 (5), 1103-1108

-48-



(V)

wherein R^2 - R^7 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 may be purified and/or isolated by means of conventional methods known in the prior art.

The compounds of general formula (V) are commercially available or may also be prepared according to standard methods known in the prior art, as for example YAMASHKIN, S. A.; YUROVSKAYA, M. A.; Chem Heterocycl Compd (N Y) 1999, 35 (12), 1426-1432. OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H.; Tetrahedron Lett, 1999, 40 (6), 1117-1120. EZQUERRA, J.; PEDREGAL, C.; LAMAS, C.; BARLUENGA, J.; PEREZ, M.; GARCIA-MARTIN, M. A.; GONZALEZ, J. M.; J Org Chem, 1996, 61 (17), 5804-5812. FADDA, A. A.; Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem, 1990, 29 (11), 1017-1019. KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proced Int, 1991, 23 (3), 357-363. Inada, A.; Nakamura, Y.; Morita, Y.; Chem Lett, 1980, 1287.

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

Another aspect of the present invention consists of a process for preparing the new sulfonamide derivatives of general formula (I), wherein R^1 - R^4 , R^6 - R^9 , A , n and A have the previously indicated meaning and R^5 is an alkyl radical, preferably a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical, by alkylation of a sulfonamide derivative of general formula (I),

X
SS

-49-

wherein R^1 - R^4 , R^6 - R^9 , n and A have the previously indicated meaning, and R^5 is a hydrogen atom, with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate.

The alkylation reaction is carried out preferably in the presence of a
5 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
10 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
15 the mentioned compounds or at least two compounds of one class may also be used.

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

Preferably, the resulting sulfonamide derivative of general formula (I) may be isolated by filtration, concentrating the filtrate under reduced pressure, adding water and, if necessary, adjusting the pH so that a solid which may be
25 isolated by filtration is obtained; or the sulfonamide derivative may 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
30 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

Z
56

-50-

acid, sulphuric acid or nitric acid, or by reaction with organic acids, more preferably by reaction with citric acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc., in a suitable solvent, preferably methanol, ethanol, diethyl ether, ethyl acetate, acetonitrile or acetone, and obtaining the resulting salts by using the usual techniques for the precipitation or crystallization of the corresponding salts.

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

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

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

57

-51-

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

5

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

10

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.

20

25

30

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-5-yl sulfonamide derivative of general formula (Ia), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its

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

5

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,

more 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 in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

F
39

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

10 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
15 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
20 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,

25 more suitable for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Multiple Sclerosis,
30 schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) improving cognition, for preventing and/or treating

Central Nervous System Disorders, 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 Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

Another aspect of the present invention is a medicament composed of at least one indol-5-yl sulfonamide derivative of general formula (Ic), optionally in 10 form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

15 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, 20 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, 25 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 30 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 man. The medicament may preferably be administered to all age groups, namely, children, adolescents and adults.

5

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-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 the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ia), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding

30

62

-56-

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
5 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
10 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
15 humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans,

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
20 weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in
25 humans.

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ib), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its
30 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

3/0
62

-57-

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) in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

25

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ic), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation, for the

30

7
64

-58-

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.

15

The preparation of the corresponding pharmaceutical compositions as well as of the formulated medicaments may 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 medicaments prepared according to the present invention, may, in addition to at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or

30

79
65

-59-

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, as excipients, fillers, solvents, diluents, dyes, coating agents, matrix forming agents and/or binders.

5 As the skilled person 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.

10 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.

15 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.

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

25 Suitable sustained release forms, as well as the materials and methods for the preparation thereof, are known in the art, for example from the indices of "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, J.JI, Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic
30 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, Mathlowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999),

/o
66

-60-

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.

5

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 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 general formula (I), and from 40 to 99% by weight of one or more excipients.

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

7/6
67

-61-

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. Craigo, M.S. Choudhary, A. Uluer, F.J. Monsma, Y. Shen, H.Y. Meltzer, D.R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403], 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.

3/8
68**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 5HT₆ 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.

X
69**Examples:****Example 2.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-
5 naphthalene-2-sulfonamide**

150 mg (0.66 mMol) of naphthalene-2-sulfonyl chloride were added to a solution
of 122 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole in 3 ml of
dimethylformamide and 116 mg of N-ethyl-diisopropylamine. The reaction
10 mixture was stirred at the room temperature for 12 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
15 and the resulting solid was purified by chromatography, obtaining 187 mg (80%)
of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide.

**Example 10.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-
benzo-[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamide 4-sulfonamide**

116 mg (0.66 mMol) of benzo-[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonyl chloride were added
to a solution of 168 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-
indole in 5 ml of pyridine and 311 mg of N-ethyl-diisopropylamine. The reaction
mixture was stirred at the room temperature for 2 hours. Then it was evaporated
25 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 treated with diethyl ether obtaining 183 mg (76%) of N-
30 [1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzo-[1,2,5]thiadiazole-4-
sulfonamide 4-sulfonamide.

2
20

-64-

Example 17.- Preparation of N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide

5 199 mg (0.88 mMol) of naphthalene-1-sulfonyl chloride were added to a solution of 335 mg (0.8 mMol) of 5-amino-1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole in 10 ml of methylene chloride and 0,44 mg of triethylamine. The reaction mixture was stirred at the room temperature for 12 hours. Then it was slightly alkalized with sodium bicarbonate solution and extracted with methylene chloride. The organic
10 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 treated with diethyl ether obtaining 264 mg (79%) of N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide as a solid.

15

Example 29. Preparation of N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.

20 139 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol) of 2-naphthyl-sulfonyl chloride were reacted to give 115 mg (45 %) of the desired compound as a solid.

Example 30. Preparation of N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide

25

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.

139 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol) of 2-naphthyl-sulfonyl chloride were reacted to give 160 mg (63 %)
30 of the desired compound as a solid.

A
21

-65-

Example 31. Preparation of N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide

- 5 The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1. 139 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole and 167 mg (0.66 mMol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride were reacted to give 181 mg (68 %) of the desired compound as an oil.

- 10 **Example 32. Preparation of 5-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide**

- The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1. 130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 186 mg (0.66 mMol) of 5-chloro-2-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonyl chloride were reacted to give 127 mg (46 %) of the desired compound as a solid.
- 15

- Example 33. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide**
- 20

- The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1. 130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol) of naphthyl-2-sulfonyl chloride were reacted to give 142 mg (58 %) of the desired compound as a solid.
- 25

Example 34. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
5 130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol) of naphthyl-1-sulfonyl chloride were reacted to give 81 mg (33 %) of the desired compound as a solid.

Example 35. Preparation of 6-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 170 mg (0.66 mMol) of 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride
15 were reacted to give 96 mg (37 %) of the desired compound as a solid.

Example 36. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide

20 The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 167 mg (0.66 mMol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride were reacted to give 160 mg (62 %) of the desired compound as a solid.

Example 37. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-(naphth-1-yl)-ethanesulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole
30 and 168 mg (0.66 mMol) of 2-(naphth-1-yl)-ethanesulfonyl chloride were reacted to give 108 mg (41 %) of the desired compound as a solid.

73

-67-

Example 38. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenoxy-benzenesulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
5 130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 177 mg (0.66 mMol) of 4-phenoxy-benzenesulfonyl chloride were reacted to give 89 mg (33 %) of the desired compound as a solid.

Example 39. Preparation of 3,5-dichloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-benzenesulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
130 mg (0.6 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 162mg (0.66 mMol) of 3,5-dichloro-benzenesulfonyl chloride were reacted
15 to give 81 mg (32 %) of the desired compound as a solid.

Example 40. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide

20 The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
108 mg (0.5 mMol) of 5-amino-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indole and 128 mg (0.55 mMol) of benzo[b]thiophene-3-sulfonyl chloride were reacted to give 82 mg (39 %) of the desired compound as a solid.

Example 41. Preparation of N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
115 mg (0.5 mMol) of 5-amino-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole and 128 mg
30 (0.55 mMol) of benzo[b]thiophene-3-sulfonyl chloride were reacted to give 91 mg (43 %) of the desired compound as a solid.

7A

-68-

Example 42. Preparation of N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
5 102 mg (0.5 mMol) of 5-amino-1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole and 128 mg (0.55 mMol) of benzo[b]thiophene-3-sulfonyl chloride were reacted to give 91 mg (43 %) of the desired compound as a solid.

Example 43. Preparation of 5-chloro-3-methyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-2-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 143 mg (0.51 mMol) of 5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonyl chloride
15 were reacted to give 89 mg (38 %) of the desired compound as a solid.

Example 44. Preparation of N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-2-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
20 118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 116 mg (0.51 mMol) of naphthyl-2-sulfonyl chloride were reacted to give 75 mg (37 %) of the desired compound as a solid.

Example 45. Preparation of N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 116
30 mg (0.51 mMol) of naphthyl-2-sulfonyl chloride were reacted to give 91 mg (44 %) of the desired compound as a solid.

Example 46. Preparation of 6-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
5 118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 131 mg (0.51 mMol) of 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride were reacted to give 91 mg (44 %) of the desired compound as a solid.

Example 47. Preparation of 4-phenyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide
10

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 129 mg (0.51 mMol) of 4-phenylbenzenesulfonyl chloride were reacted to give 106
15 mg (49 %) of the desired compound as a solid.

Example 48. Preparation of 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)ethanesulfonamide

20 The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 130 mg (0.51 mMol) of 2-(naphth-1-yl)ethanesulfonyl chloride were reacted to give 68 mg (31 %) of the desired compound as a solid.

Example 49. Preparation of 4-phenoxy-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide
25

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 137
30 mg (0.51 mMol) of 4-phenoxybenzenesulfonyl chloride were reacted to give 86 mg (38 %) of the desired compound as a solid.

76

-70-

Example 50. Preparation of 3,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonylamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.

- 5 118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 125 mg (0.51 mMol) of 3,5-dichlorobenzenesulfonyl chloride were reacted to give 79 mg (37 %) of the desired compound as a solid.

Example 51. Preparation of 4,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)thiophene-2-sulfonamide

The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.

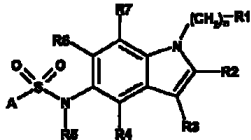
- 118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 128 mg (0.51 mMol) of 4,5-dichlorothiophene-2-sulfonyl chloride were reacted to
15 give 68 mg (31 %) of the desired compound as a solid.

Example 52. Preparation of 5-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide

- 20 The reaction was carried out according to the procedure given in Example 1.
118 mg (0.46 mMol) of 5-amino-1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indole and 133 mg (0.51 mMol) of 5-chloro-naphthyl-1-sulfonyl chloride were reacted to give 81 mg (37 %) of the desired compound as a solid.

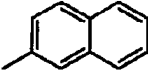
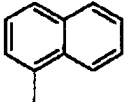
- 25 The yields are indicative and no added effort was made to improve them.

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

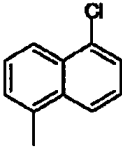
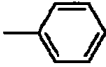


Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		71-73	2950, 1334, 1160, 1080, 862, 652, 580	2,11(s, 6H), 2,36(s, 3H), 2,51(m, 2H); 4,14(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,30(d, 1H, J=3 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,50(dd, 1H, J=8,7 Hz, J=2,0 Hz), 7,83(d, 1H, J=2,0 Hz), 7 99(d, 1H, J=8 7 Hz). (DMSO-d6)

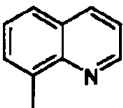
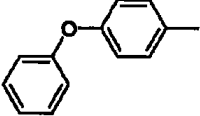
4

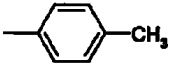
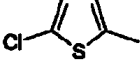
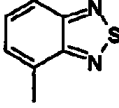
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz),δ (solvent)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		54-57	3254, 3049, 2945, 1463, 1330, 1160, 1074, 658, 550	2,26(s, 6H), 2,63(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,14(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,35(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,88 (dd 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,10(d, 1H, 3,1 Hz), 7,16(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,31(d, 1H, J=2,0Hz), 7,50-7,63(m, 2H), 7,69(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,8 Hz), 7,84(m, 3H); 8,29(s, 1H). (CDCl ₃)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		179-181	3106, 2783, 1491, 1318, 1159, 1130, 763, 586, 503	2,25(s, 6H), 2,63(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,11(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,28(d, 1H J=3,1 Hz), 6,68 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J=2,0 Hz), 7,03-7,11(m, 3H), 7,37(m, 1H), 7,68-7,70(m, 2H), 7,94(d, 1H, J=8,7 Hz); 8,00(d, 1H, J=7,9 Hz), 8,08(d, 1H, J=7,3 Hz), 8,73(d, 1H, J=8,7 Hz) (CDCl ₃)

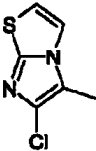
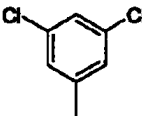
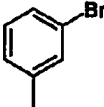
82

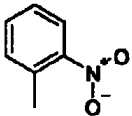
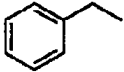
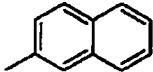
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		172-174	3257, 2935, 2768, 1486, 1334, 1167, 1138, 1013, 790, 606	2,28(s, 6H), 2,63(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,13(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,66(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz); 7,05(d, 1H, J=8,7 Hz); 7,08(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,11(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,46-7,58(m, 2H), 7,69(d, 1H, J=7,5 Hz), 8,13(d, 1H, J=7,5 Hz), 8,50(d, 1H, J=8,6 Hz), 8,69(d, 1H, J=8,8 Hz) (CDCl ₃)
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		139-141	1463, 1334, 1306, 1164, 1090, 725, 569	2,28(s, 6H), 2,66(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,17(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,36(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,88(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz); 7,13(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,18(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,27(m, 1H), 7,39(m, 2H), 7,48(m, 1H), 7,69(m, 2H). (CDCl ₃)

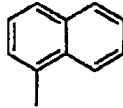
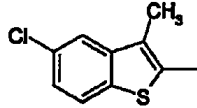
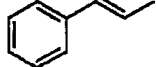
79

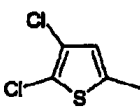
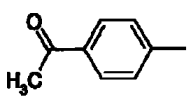
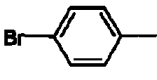
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		161-164	3095, 02621, 2776, 1492, 1459, 1322, 1158, 1141, 782, 736, 598, 507	2,23(s, 6H), 2,58(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,08(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,24(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,88(dd, 1H, J=8,8, J'=2,0 Hz), 7,03(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,07(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,10(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,51(t, 1H, J=7,8 Hz), 7,64(dd, 1H, J=8,5, J'=4,3 Hz), 8,00(d, 1H, J=8,2 Hz), 8,26(m, 1H), 8,30(dd, 1H, J=8,2, J'=1,5 Hz), 8,40(s, 1H), 9,20(dd, 1H, J=4,1 J'=1,4 Hz) (CDCl ₃)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	3255, 2951, 1583, 1488, 1332, 1245, 1156, 1082, 886, 695, 589	2,28(s, 6H), 2,67(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,18(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,40(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,92(m, 3H), 7,02(d, 2H, J=7,7 Hz), 7,14(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,20(d, 2H, J=8,5 Hz), 7,28(d, 1H, J=1,9 Hz), 7,37(m, 2H), 7,64(d, 2H, J=8,6 Hz) (CDCl ₃)

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		128-128	1474, 1287, 1156, 1088 973, 730, 654, 554, 538.	2,31(s, 6H), 2,38(s, 3H), 2,72(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,20(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,38(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,90(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=1,6 Hz), 7,13(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,16-7,20(m, 3H), 7,28(m, 1H), 7,57(d, 2H, J=8,3 Hz) (CDCl ₃)
9	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		145-147	3095, 2951, 1416, 1319, 1148, 989, 730, 605, 537	2,33(s, 6H), 2,74(m, 2H), 4,24(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,44(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,79(d, 1H, J=4,0 Hz), 6,95(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=2,0 Hz), 7,15(d, 1H, J=4,0 Hz), 7,17(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,24(d, 1H, J=8,7 Hz), 7,35(d, 1H, J=2,0 Hz) (DMSO-d ₆)
10	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		166-168	3103, 2783, 1628, 1488, 1331, 1154, 1140, 973, 734, 607	2,28(s, 6H), 2,63(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,12(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,29(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,80(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=2,0 Hz), 7,07(m, 2H), 7,15(d, 1H, J=1,5 Hz); 7,57(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=7,1 Hz), 8,10(d, 1H, J=7,1 Hz), 8,18(d, 1H, J=8,8 Hz) (CDCl ₃)

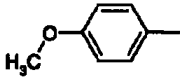
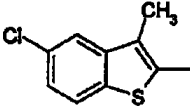
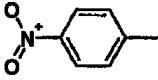
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
11	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		50-52	3103, 2943, 1457, 1336, 1326, 1244, 1177, 1142, 727, 628, 528	2,28(s, 6H); 2,84(t, 2H, J=6,4 Hz), 4,16(t, 2H, J=6,4 Hz), 6,39(m, 1H), 6,78 (d, 1H, J=4,0 Hz), 6,94(d, 1H, J=6,4 Hz), 7,15(m, 2H), 7,39(s, 1H), 7,55(d, 1H, J=4,0 Hz) (CDCl ₃)
12	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		124-126	3064, 2935, 1333, 1166, 1136, 596, 587	2,28(s, 6H), 2,87(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,43(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,17(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,22(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,31(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,48(t, 1H, J=1,8 Hz), 7,56(d, 2H, J=1,8 Hz) (CDCl ₃)
13	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		114-116	1464, 1335, 1286, 1161, 722, 584	2,28(s, 6H), 2,87(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,41(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,15(d, 1H, J=2,9 Hz), 7,19-7,29(m, 3H) 7,56(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,63(d, 1H, J=7,9 Hz); 7,88(s,1H) (CDCl ₃)

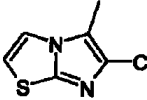
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
14	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	1541, 1481, 1365, 1330, 1235, 1150, 1124 736, 580	2,28(s, 6H), 2,66(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,17(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,40(d, 1H, J=2,9 Hz), 7,03(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,8 Hz); 7,15(d, 1H, J=2,9 Hz), 7,21(d, 1H, J=8,7 Hz); 7,39(d, 1H, J=1,8Hz); 7,48(m, 1H), 7,65(m, 1H), 7,71(d, 1H J=8 8 Hz), 7,86(d, 1H, J=7,8Hz). (CDCl ₃)
15	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		163-166	1329, 1288, 1153, 1126, 694, 545, 509	2,30(s, 6H), 2,70(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,22(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,29(s, 2H), 6,48(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,04(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,2 Hz), 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,31(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,33-7,40(m, 5H); 7,46(d, 1H, J=2,2 Hz). (CDCl ₃)
16		H	H	H	H	H	H	2		138-140	2960, 1481, 1323, 1161, 1151, 1074, 859, 549, 480	1,57(m, 4H), 2,37(m, 4H), 2,66(t, 2H J=6,8 Hz), 4,12(t, 2H, J=8,8 Hz), 6,25(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,82(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,0 Hz); 7,22(d, 1H, 2,0 Hz), 7,25(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,29(d, 1H, J=3,1Hz), 7,54-7,66(m, 2H); 7,74(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,8 Hz), 7,94(m, 1H), 8,03(m, 2H), 8,28(s, 1H) (CDCl ₃)

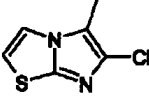
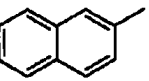
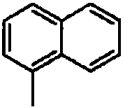
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
17		H	H	H	H	H	H	2		188-189	2814, 1491, 1291, 1158, 1128, 763, 585	1,59(m, 4H), 2,39(m, 4H), 2,67(t, 2H, J=8,8 Hz), 4,11(t, 2H, J=8,8 Hz), 6,21(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,70(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=1,8 Hz), 7,10(d, 1H, 1,8 Hz), 7,20(d, 1H, J=8,8 Hz); 7,27(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,50(m, 1H), 7,60-7,74(m, 2H), 8,03(m 2H), 8,11(d, 1H, J=8,1 Hz), 8,78(d, 1H, J=8,6 Hz). (CDCl ₃)
18		H	H	H	H	H	H	2		158-158	2950, 2803, 1491, 1325, 1156, 1078, 650, 564	1,59(m, 4H), 2,38(m, 4H), 2,89(t, 2H, J=8,6 Hz), 4,11(t, 2H, J=8,8 Hz), 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,9 Hz), 7,25(d, 1H, 1,9 Hz), 7,32(m, 2H), 7,50(dd, 1H, J=8,8 Hz, J'=2,0 Hz), 7,92(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,98(d, 1H, J=8,8 Hz). (CDCl ₃)
19	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		108-111	2943, 2821, 1516, 1139, 752, 728, 542, 531	2,28(s, 6H), 2,68(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,43(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,82(d, 1H, J=16,6 Hz), 7,09(dd, 1H, J=8,6, J'=2,0 Hz), 7,15(d, 1H, J=3,3 Hz), 7,25(m, 1H); 7,33-7,44(m, 6H); 7,49(d, 1H, J=2,0 Hz). (CDCl ₃)

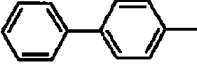
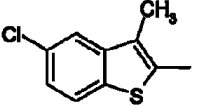
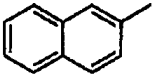
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
20	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		120-123	3095, 2943, 1421, 1325, 1148, 1020, 730, 609, 534.	2,30(s, 6H); 2,69(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,21(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,46(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8,6, J'=2,0Hz), 7,17(s, 1H); 7,18(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,25(m, 1H), 7,39(d, 1H, J=2,0 Hz) (CDCl ₃)
21	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		175 (decomposition)	1686, 1164, 1094, 637, 534, 475	2,12(s, 6H), 2,53(t, 2H, J=6,6 Hz), 4,15(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,80 (dd, 1H, J=8,6, J'=2,2 Hz), 7,19(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,30-7,34(m, 2H), 7,57(AB sist., 2H, J=8,4Hz), 7,70(AB sist., 2H, J=8,4Hz) (DMSO-d ₆)
22	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		114-117	2943, 1573, 1469, 1321, 1181, 1088, 737, 630, 538	2,13(s, 6H), 2,50-2,55(m, 5H); 4,14(t, 2H, J=6,3 Hz), 6,29(d, 1H, J=3,0 Hz); 6,82 (d, 1H, J=8,2 Hz), 7,20(s, 1H), 7,29-7,32(m, 2H); 7,79(AB sist., 2H, J=8,4Hz); 8,02(AB sist., 2H, J=8,4Hz) (DMSO-d ₆)

8

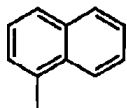
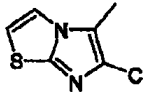
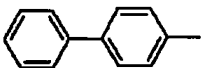
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
23	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		141-144	2935, 1598, 1497, 1333, 1258, 1159, 1093, 1018, 836, 588, 560	2,28(s, 6H), 2,67(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,18(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,38(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,84 (AB sist., 2H, J=9,0 Hz); 8,90(dd, 1H, J=8,8, J'=2,0 Hz), 7,13(d, 1H, J=3,3 Hz), 7,19(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,27(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,62(AB sist., 2H, J=9 Hz) (CDCl ₃)
24	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		53-56	2969, 1486, 1334, 1181, 114, 1080, 882, 729, 652, 560	0,78(m, 6H), 2,32(s, 3H), 2,42(m, 4H); 2,65(m, 2H), 4,12(m, 2H), 6,30(d, 1H, J=3,0 Hz), 6,82 (d, 1H, J=8,6 Hz), 7,25(d, 1H, 1,7 Hz), 7,32(m, 2H); 7,50(dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1,9 Hz); 7,91(d, 1H, J=1,7 Hz); 7,99(d, 1H, J=8,6 Hz) (CDCl ₃)
25	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		60-64	3095, 2768, 1529, 1349, 1165, 1090, 736	2,29(s, 6H), 2,67(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,18(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,40(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,16(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,18(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,29(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,85(AB sys, J=8,8 Hz, 2 H); 8,21(AB sys, J=8,8 Hz, 2 H) (CDCl ₃)

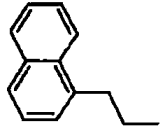
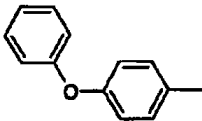
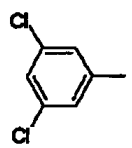
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
26	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	3103, 2951, 1587, 1491, 1335, 1166, 1089, 557, 542	2,35(s, 6H), 2,83(m, 2H), 4,28(t, 2H, J=6,7 Hz), 6,40(d, 1H, J=3,0 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,20(d, 1H, J=1,9 Hz), 7,30-7,38(m, 4H); 7,70-7,75(m, 2H) (DMSO-d ₆).
27	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		68-70	3110, 2989, 1458, 1271, 1249, 1179, 1140, 727, 651	1,00(t, 6H, J=7,0 Hz), 2,80(q, 4H, J=7,0 Hz); 2,81(t, 2H, J=8,7 Hz), 4,21(t, 2H, J=8,7 Hz), 6,38(d, 1H, J=3,0 Hz), 6,79(d, 1H, J=4,5 Hz); 6,98(dd, 1H, J=8,6, J'=1,7 Hz), 7,14(d, 1H, 3,0 Hz), 7,19(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,40(d, 1H, J=1,5 Hz), 7,59(d, 1H, J=4,4 Hz) (CDCl ₃)

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
28		H	H	H	H	H	H	2		81-84	3119, 2951, 2798, 1458, 1271, 1248, 1178, 1140, 727, 623	1,85(m, 6H), 2,68(m, 4H), 3,00(m, 2H), 4,38(m, 2H), 6,40(d, 1H J=3,1 Hz); 6,82 (d, 1H J=4,5 Hz), 6,98(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,19(d, 1H, 2,7 Hz), 7,22(m 1H); 7,41(m, 1H), 7,64(d, 1H, J=4,5 Hz) (CDCl ₃)
29	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		97-104		0,95(t, 6H, J=7,1 Hz), 2,54(q, 4H, J=7,0 Hz), 2,76(t, 2H, J=8,7 Hz), 4,07(t, 2H, J=8,7 Hz), 6,68(dd 1H, J=8,5 J'=1,7 Hz), 6,91(s, 1H), 6,97(s, 1H), 7,01(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,22(dd, 1H, J=8,6 J'=1,6 Hz), 7,28(s, 1H); 7,42-7,55(m, 3H), 7,63(d, 1H, J=8,1 Hz), 7,70(d, 1H, J=8,2 Hz); 8,03(s, 1H), 9,95(s, 1H) (CDCl ₃)
30	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		133-135		0,87(m, 6H), 2,58(m, 4H); 2,76(m, 2H) 4,14(m, 2H), 6,24(s, 1H), 6,73(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,11(s, 1H), 7,21(d, 1H, J=8,0 Hz), 7,29(s, 1H), 7,50(t, 1H J=7 8 Hz), 7,63-7,71(m, 2H), 8,04(d, 2H, J=7,5 Hz), 8,13(d, 1H, J=8,2 Hz), 8,76(d, 1H, J=8,2 Hz); 10,21(s, 1H) (DMSO-d ₆)

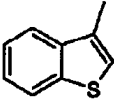
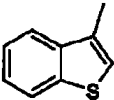
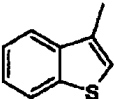
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
31	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		Oil		0,83(m, 6H), 2,50(m, 4H), 2,70(m, 2H), 4,13(m, 2H), 6,30(d, 1H, J=2,6 Hz) 6,87(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,24(s, 1H), 7,30(m, 2H), 7,44(m, 3H), 7,66(d, 2H, J=7,2 Hz), 7,72(AB sys, 2H, J=8,5 Hz), 7,78(AB sys, 2H, J=8,5 Hz), 9,91(s, 1H) (DMSO-d ₆)
32	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		203-205		2,13(s, 6H), 2,33(s, 6H), 2,38(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,07(t, 2H, J=8,8 Hz), 6,08(s, 1H), 6,76(dd, 1H, J=8,6 J=2,0 Hz), 7,13(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,20(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,51(dd, 1H, J=8,7 , J'=2,0 Hz), 7,93(d, 1H, J=2,0 Hz), 8,00(d, 1H, J=8,8 Hz), 10,20(s, 1H) (DMSO-d ₆)
33	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		199-200		2,11(s, 6H), 2,30(s, 3H), 2,35(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,03(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,03(s, 1H), 6,75(dd, 1H, J=8,6 , J'=2,0 Hz), 7,10(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,13(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,54-7,67(m, 2H), 7,73(dd, 1H, J=8,6 , J'=1,8 Hz), 7,95(d, 1H, J=7,9 Hz), 8,02(d, 2H, J=8,8 Hz), 8,27(d, 1H, J=1,5 Hz), 9,89(s, 1H) (DMSO-d ₆)

89

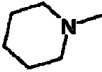
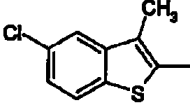
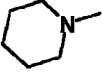
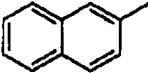
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
34	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		183-184		2,12(s, 6H), 2,29(s, 3H); 2,35(t, 2H, J=7,0 Hz), 4,01(t, 2H, J=7,0 Hz), 5,98(s, 1H), 6,82(dd, 1H, J=8,7, J'=1,9 Hz), 6,88(d, 1H, J=2,0 Hz); 7,07(d, 1H, J=8,6 Hz); 7,49(m, 1H); 7,63(m, 1H), 7,70(m, 1H), 8,02(d, 2H, J=7,5 Hz), 8,12(d, 1H, J=8,0 Hz), 8,75(d, 1H, J=8,4 Hz), 10,15(s, 1H) (DMSO-d ₆)
35	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		182-183		2,14(s, 6H), 2,34(s, 3H), 2,39(m, 2H), 4,01(m, 2H), 6,09(s, 1H), 6,70(dd, 1H, J=8,5, J'=1,8 Hz); 7,08(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,21(d, 1H, J=8,5 Hz), 7,51(d, 1H, J=4,5 Hz), 7,80(d, 1H, J=4,5 Hz) (DMSO-d ₆)
36	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		176-177		2,14(s, 6H), 2,33(s, 3H); 2,39(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,06(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,07(s, 1H); 6,79(dd, 1H, J=8,8, J=2,0 Hz), 7,11(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,19(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,36-7,48(m, 3H), 7,66(m, 2H), 7,72(AB sys, 2H, J=8,8 Hz); 7,79(AB sys, 2H, J=8,8 Hz), 9,85(s, 1H) (DMSO-d ₆)

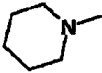
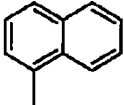
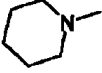
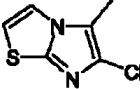
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
37	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		135-137		2,17(s, 6H), 2,38(s, 3H), 2,45(m, 2H), 3,30-3,45(m, 4H), 4,14(t, 2H, J=6,7 Hz), 6,15(s, 1H), 7,04(d, 1H, J=8,5 Hz), 7,28(m, 1H); 7,30-7,38(m, 4H), 7,44(m, 1H), 7,65(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,62(m, 1H), 7,87(d, 1H, J=8,2 Hz), 9,58(s, 1H) (DMSO-d ₆)
38	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		147-149		2,20(s, 6H), 2,34(s, 3H), 2,45(m, 2H); 4,10(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,08(s, 1H); 6,76(dd, 1H, J=8,6, J'=2,0 Hz), 6,99(d, 2H, J=8,8 Hz); 7,03-7,08(m, 3H), 7,17-7,24(m, 2H), 7,41(t, 2H, J=7,8 Hz), 7,63(d, 2H, J=8,8 Hz), 8,73(s, 1H) (DMSO-d ₆)
39	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		147-149		2,15(s, 6H), 2,35(s, 3H), 2,41(t, 2H, J=6,7 Hz), 4,10(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,12(s, 1H); 6,71(dd, 1H, J=8,6, J'=2,0 Hz), 7,09(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,24(d, 1H, J=9,0 Hz); 7,58(d, 2H, J=1,9 Hz); 7,90(t, 1H, J=1,9 Hz) (DMSO-d ₆)

stk

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz) δ (solvent)
40	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		187-189		2,14(s, 6H), 2,31(s, 3H), 2,38(m, 2H), 4,04(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,02(s, 1H), 6,66(dd, 1H, J=8,4, J'=1,8 Hz); 7,04(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,12(d, 1H, J=8,2 Hz), 7,40-7,51(m, 2H), 8,03(d 1H, J=7,6 Hz); 8,21(d, 1H, J=7,9 Hz), 8,31(s, 1H), 10,08(s, 1H) (DMSO-d6)
41	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		62-75		0,98(m, 6H), 2,54(m, 4H); 2,70(m, 2H), 4,18(m, 2H), 6,29(s, 1H), 6,77(d, 1H, J=8,5 Hz); 7,18(s, 1H), 7,34(m, 2H), 7,39-7,52(m, 2H), 8,03(d 1H, J=7,9 Hz), 8,22(d, 1H, J=7,5 Hz), 8,34(s, 1H) 10,18(s, 1H) (CDCl ₃)
42	(CH ₃) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		61-72		2,12(s, 6H), 2,50(m, 2H), 4,12(t, 2H, J=6,7 Hz), 6,25(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,75(dd, 1H, J=6,7, J'=2,1 Hz), 7,17(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,25(d, 1H, J=8,9 Hz), 7,30(d, 1H, J=3,2 Hz), 7,48(m, 2H), 8,04(d 1H, J=7,0 Hz), 8,24(d, 1H, J=7,4 Hz), 8,34(s, 1H), 10,14(s, 1H) (CDCl ₃)

96

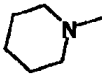
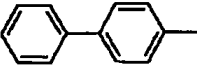
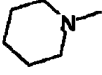
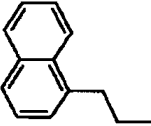
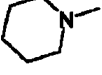
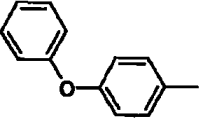
Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
43		H	H	H	H	H	H	3		82-82		1,20-1,55(m, 6H); 1,88(m, 2H), 2,33(s, 3H), 2,18-2,80(m, 6H), 4,10(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,34(d, 1H, J=3,2 Hz), 6,82(d, 1H, J=9,9 Hz); 7,27-7,35(m, 3H); 7,50(dd, 1H, J=8,7, J'=2,0 Hz), 7,91(d, 1H, J=2,2 Hz), 7,99(d, 1H, J=8,6 Hz), 10,20(bs, 1H) (DMSO-d6)
44		H	H	H	H	H	H	3		92-108		1,20-1,55(m, 6H), 1,87(m, 2H), 2,22-2,62(m, 6H); 4,08(t, 2H, J=6,6 Hz); 6,28(d, 1H, J=2,9 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8,7, J'=2,0 Hz), 7,24(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,27 (m, 2H); 7,59(m, 1H); 7,84(m, 1H), 7,75(dd, 1H, J=8,8, J'=1,9 Hz), 7,95(d, 1H, J=7,5 Hz); 8,03(d, 2H, J=8,5 Hz); 8,28(s, 1H); 9,97(s, 1H) (DMSO-d6)

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
45		H	H	H	H	H	H	3		105-107		1,25-1,55(m, 6H), 1,81(m, 2H), 2,03-2,80(m, 6H), 4,03(t, 2H, J=6,4 Hz), 6,23(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,70(d, 1H, J=8,9 Hz), 7,11(d, 1H, J=1,8 Hz), 7,20(d, 1H, J=8,9 Hz); 7,24(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,49(dd, 1H, J=8,1, J'=7,4 Hz), 7,59-7,68(m, 1H); 7,66-7,73(m, 1H), 8-8,06(m, 2H), 8,12(d, 1H, J=6,2 Hz), 8,75(d, 1H, J=7,8 Hz), 10,20(bs, 1H) (DMSO-d ₆)
46		H	H	H	H	H	H	3		85-86		1,36 (m, 2H), 1,49(m, 4H), 1,86(m, 2H); 2,15-2,44(m, 6H), 4,10(t, 2H, J=6,7 Hz), 6,33(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,79(dd, 1H, J=8,7, J'=2,0 Hz), 7,21(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,30-7,36(m, 2H), 7,52(d, 1H, J=4,4 Hz), 7,83(d, 1H, J=4,4 Hz), 10,25(bs, 1H) (DMSO-d ₆)

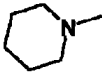
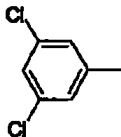
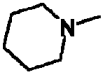
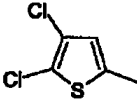
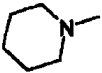
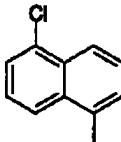
95

WFO 2005/013977

ICT/EP2004/008511

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
47		H	H	H	H	H	H	3		148-150		1,34 (m, 2H); 1,47(m, 4H), 1,86(m, 2H), 2,03-2,55(m, 6H), 4,09(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,32(d, 1H, J=2,6 Hz); 6,87(dd, 1H, J=8,9, J'=1,8 Hz), 7,26(d, 1H, J=1,9 Hz); 7,26-7,34(m, 2H), 7,36-7,49(m, 3H), 7,66(m, 2H), 7,73(AB sys, 2H, J=8,8 Hz), 7,79(AB sys, 2H, J=8,8 Hz), 9,91(s, 1H). (DMSO-d6)
48		H	H	H	H	H	H	3		59-61		1,20-1,56(m, 6H), 1,89(m, 2H), 2,12-2,50(m, 6H), 3,26-3,47(m, 4H), 4,16(t, 2H, J=6,2 Hz), 6,40(d, 1H, J=2,3 Hz) 7,13(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,24(t, 1H, J=7,5 Hz), 7,34-7,50(m, 6H), 7,64(d, 1H, J=8,4 Hz), 7,76(m, 1H), 7,87(d, 1H, J=8,2 Hz), 9,65(s, 1H) (DMSO-d6)
49		H	H	H	H	H	H	3		64-66		1,20-1,56(m, 6H), 1,80(m, 2H); 2,20-2,55(m, 6H); 4,09(t, 2H, J=6,4 Hz), 6,33(s, 1H), 6,84(dd, 1H, J=8,4 Hz), 6,96-7,02(m, 2H); 7,04(d, 2H, J=7,9 Hz), 7,17-7,24(m, 2H) 7,32(m, 2H); 7,41(m, 2H), 7,64(d, 2H, J=8,6 Hz), 9,79(s, 1H). (DMSO-d6)

95

Ex	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	m p °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz),δ (solvent)
50		H	H	H	H	H	H	3		56-58		1,35(m, 2H), 1,48(m, 4H); 1,83(m, 2H); 2,10(m, 2H), 2,24(m, 4H), 4,11(t, 2H, J=6,4 Hz), 6,36(d, 1H, J=2,6 Hz), 6,78(dd, 1H, J=8,8, J=1,8 Hz); 7,22(d, 1H, J=1,90 Hz), 7,33(d, 1H, J=2,9 Hz), 7,37(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,58(d, 2H, J=8,6 Hz), 7,89(t, 1H, J=1,9 Hz), 9,99(s, 1H) (DMSO-d6)
51		H	H	H	H	H	H	3		70-72		1,38(m, 2H), 1,52(m, 4H), 1,91(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,37(m, 4H), 4,18(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,42(d, 1H, J=2,5 Hz), 6,89(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,32(s, 1H), 7,37(d, 1H, J=2,8 Hz), 7,43(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,48(s, 1H) (DMSO-d6)
52		H	H	H	H	H	H	3		92-96		1,13-1,70(m, 6H), 2,00(m, 2H), 2,68(m, 2H), 2,84(m, 2H), 3,28(m, 2H); 4,05(m, 2H), 6,22(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,71(m, 1H), 7,10-7,18(m, 3H), 7,52-7,53(m, 2H), 7,72(m, 1H), 8,16(d, 1H, J=7,3 Hz), 8,37(d, 1H, J=8,5 Hz); 8,77(d, 1H, J=8,5 Hz), 8,97(bs, 1H), 10,23(bs, 1H) (DMSO-d6 + TFA)

92

Pharmaceutical particulars:

Binding of the new compounds of general formula (Ia) and (Ib) and (Ic) to the 5-HT₂ receptor was determined as previously described.

5

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

Table		
Example	K _i (nM)	
3	94,2	
4	112,4	
11	1,89	
12	104,6	
13	82,5	
20	84,8	

The daily posology in human medicine is comprised between 1 milligram and 2 grams of medicinal product which may be administered in one or several doses. The compositions are prepared under forms that are compatible with the 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 active substance (compound of general formula I), and 40 to 99% by weight of the suitable pharmaceutical vehicle compatible with the active 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:

30

98

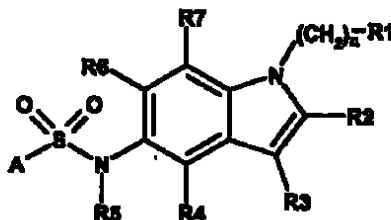
-92-

Example of formula per tablet:

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

CLAIMS

1. A sulfonamide compound of general formula (Ia)



(Ia)

wherein

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical or an optionally at least mono-substituted phenyl radical or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

R^5 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 aliphatic radical,

01-08
100

-94-

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

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

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

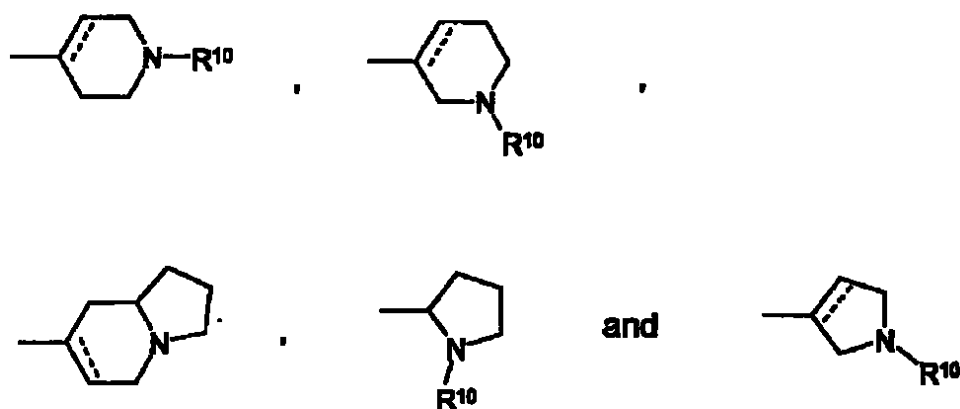
and

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

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

2. A compound according to claim 1, characterized in that R^1 represents an $-NR^8R^9$ radical or a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered cycloaliphatic radical which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- or 6-membered,

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



wherein, if present, the dotted line is 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^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkynyl radical,

20
102

-96-

preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical,

5 more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 each represent hydrogen or C_{1-2} alkyl.

4. A compound according to one or more of claims 1 to 3, characterized in that R^5 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,

15 preferably R^5 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical,

more preferably R^5 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,

25

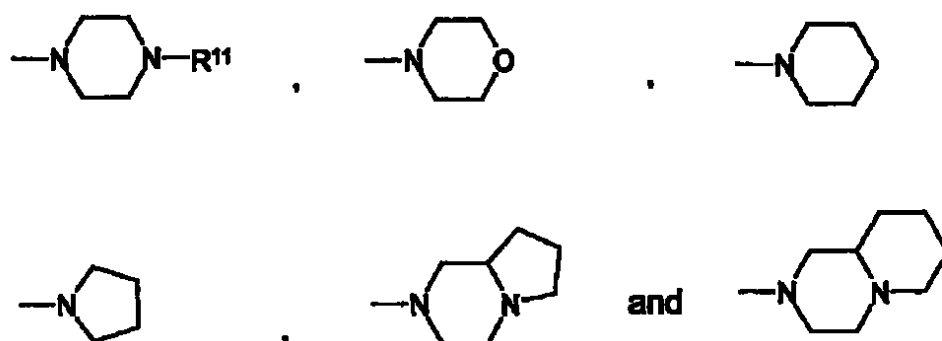
or

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

cycloaliphatic ring system, which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member, whereby the rings of the ring system are 5- 6- or 7-membered.

- 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 atom form a radical chosen from the group consisting of



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

15

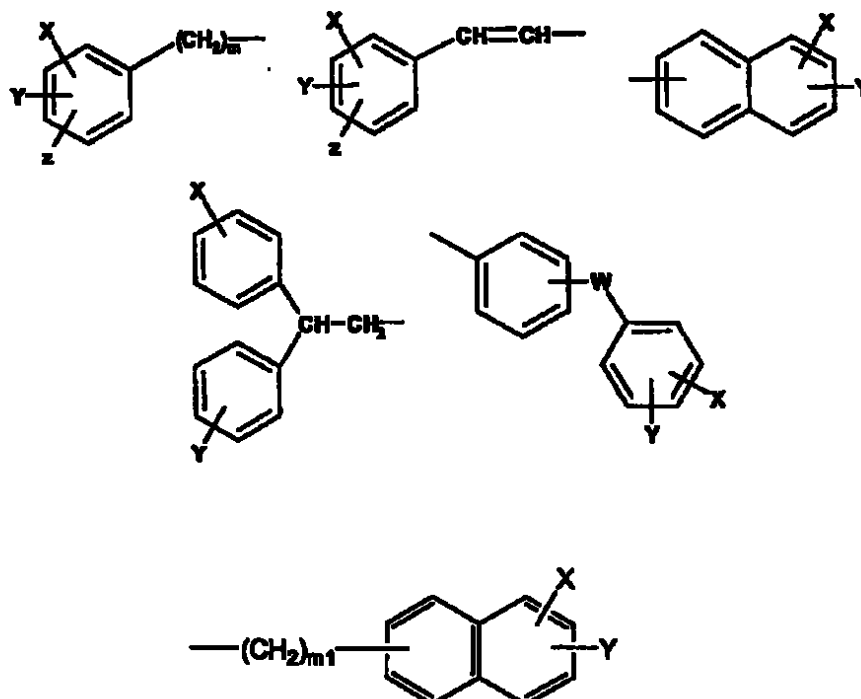
7. A compound according to one or more of claims 1 to 6, characterized in that A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkylene group, an optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C_2 - C_8 alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,
- 20

pat 104

-98-

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, nitro, acetyl, 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,

wherein R^{12} and R^{13} , identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C_1 - C_6 alkyl,

105

-99-

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 chosen from the group consisting of

[16] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,

15

[17] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

[18] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

20

[28] N-[1-(2-pyrrolidine-1-yl-ethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

25

[43] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

[44] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-2-sulfonamide,

30

[45] N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide,

106

-100-

[46] 6-chloro-N-(1-(3-piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

5 [47] 4-phenyl-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,

[48] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)ethanesulfonamide,

10

[49] 4-phenoxy-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonamide,

[50] 3,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)benzenesulfonylamide,

15

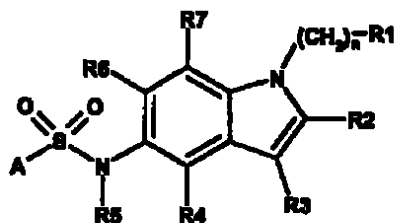
[51] 4,5-dichloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)thiophene-2-sulfonamide and

20 [52] 5-chloro-N-(1-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-5-yl)naphthalene-1-sulfonamide,

optionally in form of their corresponding salts or their corresponding solvates.

25

9. A sulfonamide compound of general formula (Ib)



(Ib)

5

wherein

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

10

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, linear or branched aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

15

R^5 represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

20

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,

25

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,

108-103

-102-

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

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

- 10 10. A compound according to claim 9, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkenyl radical, or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkynyl radical,

preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^6 and R^7 each represent hydrogen or a C_{1-2} alkyl radical.

11. A compound according to claim 9 or 10, characterized in that R^5 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 or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkynyl radical,

preferably R^5 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

109

-103-

more preferably R^5 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,

preferably R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical,

- 10 with the proviso that R^8 and R^9 are not hydrogen at the same time.

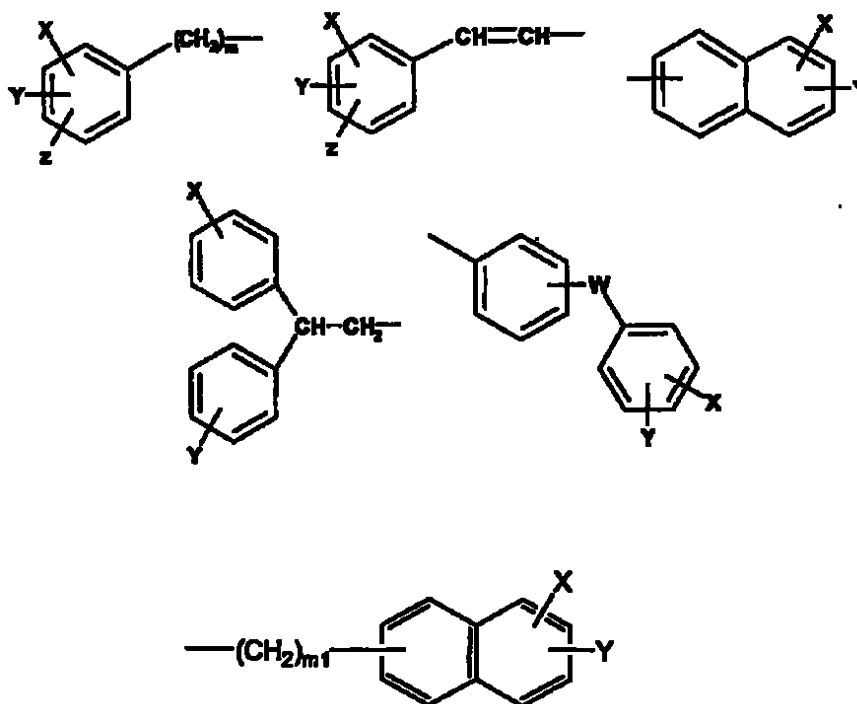
13. A compound according to one or more of claims 9 to 12, characterized in that A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkylene 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 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,

- 25 or a radical chosen from the group consisting of

110

-104-



5 wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, nitro, acetyl, 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-indole-5-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-2-sulfonamide,
- 10 [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloronaphthalene-1-sulfonamide,
- 15 [5] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzenesulfonamide,
- [6] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-quinoline-8-sulfonamide,
- 20 [7] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- [8] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methylbenzenesulfonamide,
- 25 [9] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chlorothiophene-2-sulfonamide,
- [10] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-benzo[1,2,5]thiadiazole-4-sulfonamide,
- 30

112

-108-

- [11] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,
- 5 [12] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- [13] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-bromobenzenesulfonamide,
- 10 [14] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-3-nitrobenzenesulfonamide,
- [15] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-1-phenylmethanesulfonamide,
- 15 [19] trans-N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-2-phenylethanesulfonamide,
- [20] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4,5-dichlorothiophene-2-sulfonamide,
- 20 [21] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-acetylbenzenesulfonamide,
- [22] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-bromobenzenesulfonamide,
- 25 [23] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-methoxybenzenesulfonamide,
- 30 [24] N-[3-(2-diethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-5-chloro-3-

113

-107-

methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

[25] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-nitrobenzenesulfonamide,

5

[26] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-4-fluorobenzenesulfonamide,

[27] N-[1-(2-diethylaminoethyl)-1H-indole-5-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

10

[29] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,

15

[30] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,

[31] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,

20

[32] 5-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

[33] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-2-sulfonamide,

25

[34] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-naphthalene-1-sulfonamide,

30

[35] 6-chloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide,

114

-108-

- [36] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenylbenzenesulfonamide,
- 5 [37] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-2-(naphth-1-yl)-ethanesulfonamide,
- [38] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-4-phenoxybenzenesulfonamide,
- 10 [39] 3,5-dichloro-N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)-benzenesulfonamide,
- [40] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-methyl-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,
- 15 [41] N-(1-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide and
- [42] N-(1-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indol-5-yl)benzo[b]thiophene-3-sulfonamide,
- 20

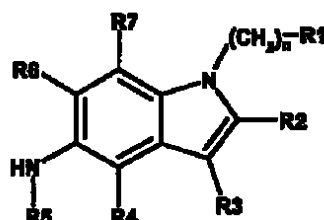
optionally in form of their corresponding salts and their corresponding solvates.

- 25 15. A process for obtaining a sulfonamide derivative of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 - 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 - 14, and X is an acceptable leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine is reacted with at least one 5-aminoindole of general formula (III), or one of its suitably protected derivatives;



(III)

wherein R¹-R⁷ and n have the meaning according to one or more of claims 1 - 14 to obtain the corresponding sulfonamide and optionally, from the latter, the protective groups may 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 - 14, wherein R¹-R⁴, R⁶-R⁷, n and A have the meaning according to one or more of claims 1 - 14, and R⁵ represents 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-R⁴, R⁶-R⁷, n and A have the meaning according to one or more of claims 1 - 14, and R⁵ represents 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 - 14, consisting in reacting at least one compound of the general formula (Ia) and/or at least one compound of the general formula (Ib) with a mineral acid or an organic acid in a suitable solvent.

1/16

-110-

18. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 and optionally at least one or more of pharmacologically acceptable excipients.
- 5 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),
- 10 20. 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.
- 15 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 5-HT₆ receptor regulation.
- 20 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 5-HT₆ receptor regulation.
- 25 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 5-HT₆ receptor regulation.
- 30 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 5-HT₆ receptor regulation.

E
117.

-111-

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.
- 5 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.
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.
- 10 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.
- 15 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 prophylaxis and/or treatment of bulimia.
- 20 26. 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 anorexia.
- 25 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.
- 30 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.

118
13

-112-

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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
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.

119

-113-

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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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).
- 30 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.
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.

21
120

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.
- 5 46. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 and optionally at least one or more of pharmacologically acceptable excipients.
- 10 47. A medicament according to claim 46 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
- 15 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,
- 20 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),
- 25 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
- 30 multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).

121

-115-

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.
- 5 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.
- 10 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 or reduction of body weight.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
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.

30

22
122

-116-

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.
- 5
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 prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders.
- 10
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.
- 15
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.
- 20
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.
- 25
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.
- 30
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.
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.

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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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).
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.

124

-118-

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.

5

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/008511

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 0 815 861 A (HOFFMANN LA ROCHE) 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2004.

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patristaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-5018

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008511

26
126

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	EP 0 471 609 A (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 February 1992 (1992-02-19) claims; examples 93,95,99,100	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008511

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042175	A	22-05-2003	ES 2187300 A1	16-05-2003
			CA 2466965 A1	22-05-2003
			EP 1445252 A1	11-08-2004
			WO 03042175 A1	22-05-2003
			US 2003191124 A1	09-10-2003
EP 0815861	A	07-01-1998	EP 0815861 A1	07-01-1998
			AT 205714 T	15-10-2001
			AU 694696 B2	23-07-1998
			AU 2841697 A	22-01-1998
			BR 9703788 A	17-11-1998
			CA 2209018 A1	28-12-1997
			CN 1170574 A , B	21-01-1998
			CZ 9702002 A3	14-01-1998
			DE 59704640 D1	25-10-2001
			DK 815861 T3	21-01-2002
			ES 2163071 T3	16-01-2002
			HK 1007865 A3	30-04-1999
			HK 1007865 A1	03-05-2002
			HR 970349 A1	30-04-1998
			HU 9701096 A2	01-02-1999
			IL 121141 A	23-12-2001
			JP 3032176 B2	10-04-2000
			JP 10067734 A	10-03-1998
			KR 260480 B1	01-07-2000
			MA 24237 A1	31-12-1997
			NO 972983 A	29-12-1997
			NZ 328146 A	28-10-1999
			PL 320822 A1	05-01-1998
			PT 815861 T	28-02-2002
			RU 2192257 C2	10-11-2002
			SG 77139 A1	19-12-2000
			TR 9700550 A2	21-01-1998
			TW 502013 B	11-09-2002
			US 6030976 A	29-02-2000
			US 5932599 A	03-08-1999
			US 5939451 A	17-08-1999
			ZA 9705561 A	29-12-1997
WO 02060871	A	08-08-2002	BR 0206595 A	13-07-2004
			CA 2433351 A1	08-08-2002
			CN 1489591 T	14-04-2004
			EP 1377580 A2	07-01-2004
			JP 2004526699 T	02-09-2004
			WO 02060871 A2	08-08-2002
			US 2004102481 A1	27-05-2004
US 3472870	A	14-10-1969	DE 1695478 A1	20-01-1972
			FR 6605 M	06-01-1969
			FR 1601070 A	10-08-1970
			GB 1198128 A	08-07-1970
EP 0471609	A	19-02-1992	FR 2665444 A1	07-02-1992
			AT 145645 T	15-12-1996
			AU 648569 B2	28-04-1994
			AU 8142891 A	13-02-1992
			BR 9103354 A	05-05-1992
			CA 2047773 A1	07-02-1992

127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0471609 A		CS 9102427 A3	18-03-1992
		DE 69123304 D1	09-01-1997
		DE 69123304 T2	12-06-1997
		DK 471609 T3	26-06-1997
		EP 0471609 A1	19-02-1992
		ES 2096639 T3	16-03-1997
		FI 913704 A	07-02-1992
		GR 3022593 T3	31-05-1997
		HK 1000108 A1	28-11-1997
		HU 62280 A2	28-04-1993
		HU 9500633 A3	28-12-1995
		IE 912595 A1	12-02-1992
		IL 98991 A	08-12-1995
		JP 2795759 B2	10-09-1998
		JP 4316554 A	06-11-1992
		KR 190673 B1	01-06-1999
		MA 22249 A1	01-04-1992
		NO 913033 A ,B,	07-02-1992
		NZ 239232 A	26-10-1993
		OA 9513 A	15-11-1992
		PL 291334 A1	19-10-1992
		PT 98576 A ,B	30-06-1992
		SG 49205 A1	18-05-1998
		SK 283527 B6	11-09-2003
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993

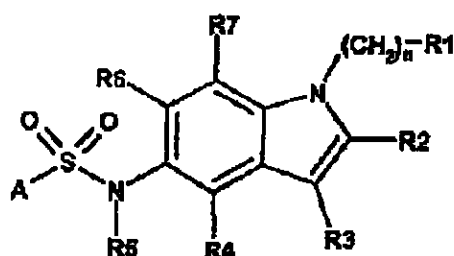
125
128

129

I

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

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmula general (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.

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

20 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, 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-HT₆ [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. Genel.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT₆ 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-HT₆.

La solicitud de patente EP 0 733 628 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-HT₆ desempeña un papel en la ingestión de alimentos [Neuropharmacology, 41, 2001, 210-219].

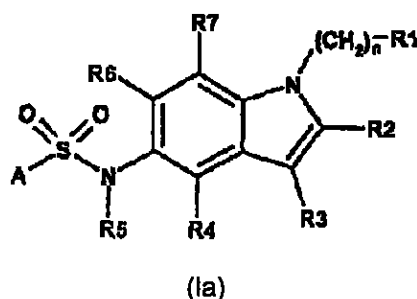
Las disfunciones alimentarias, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales, preferiblemente la diabetes y las enfermedades 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-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 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, 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-HT₆ de la serotonina en humanos y/o en animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Se ha descubierto que los compuestos de 5-indolilsulfonamida de fórmulas generales (Ia, Ib, Ic) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₆. 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-HT₆ 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 -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar

condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

5 R^2 , R^3 , R^4 , R^6 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^5 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

10 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,

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

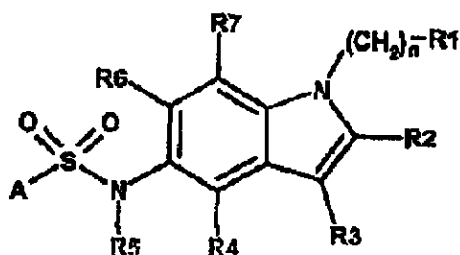
A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus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

y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

30 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 (Ib)



(Ib)

5 en la que

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 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 radical heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

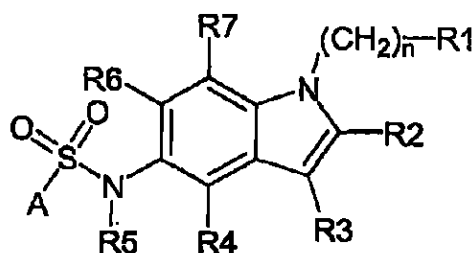
R^5 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

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.

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



(Ic)

en la que

R^1 representa un radical $-NR^8R^9$, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener 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^6 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^5 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 puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

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

y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o 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.

Si uno o más de los residuos R^2 - R^9 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, 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 menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado y bencilo.

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.

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^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 el cual está condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o no saturado, que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que está sustituido

por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, preferiblemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo.

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

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

Si A es un sistema cíclico aromático mono o policíclico, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en nitro, -O-fenilo, -O-alquilo C₁-C₆, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, más preferiblemente del grupo que consiste en nitro, -O-fenilo, -C(=O)-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, incluso más preferiblemente del grupo que consiste en nitro, -O-fenilo, -O-CH₃, -C(=O)CH₃, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

Si uno o más de los anillos del sistema cíclico aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos (como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 ó 6 miembros antes mencionado) pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno.

Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆

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 la que R^{12} y R^{13} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

5 Si el grupo alquileo, alquenileo o alquinileo 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 C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido.

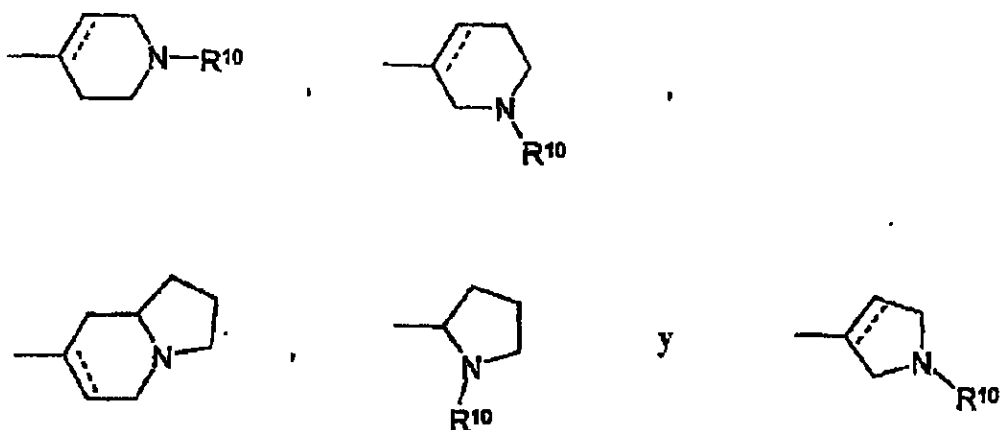
10 Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical $NR^{12}R^{13}$, en la que R^{12} y R^{13} , idénticos o diferentes, representan hidrógeno
15 o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado.

Si uno o más de los sustituyentes R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan un radical alcoxi, dicho radical puede tener de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono.

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

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

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



en los que, si está presente, la línea de puntos representa un enlace químico opcional y R^{10} representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^2 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^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

También se prefiere el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R^5 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, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^4 , R^6-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 un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquino C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición, de que R^8 y R^9 no representen al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos R^8 y R^9 , representa un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono, o

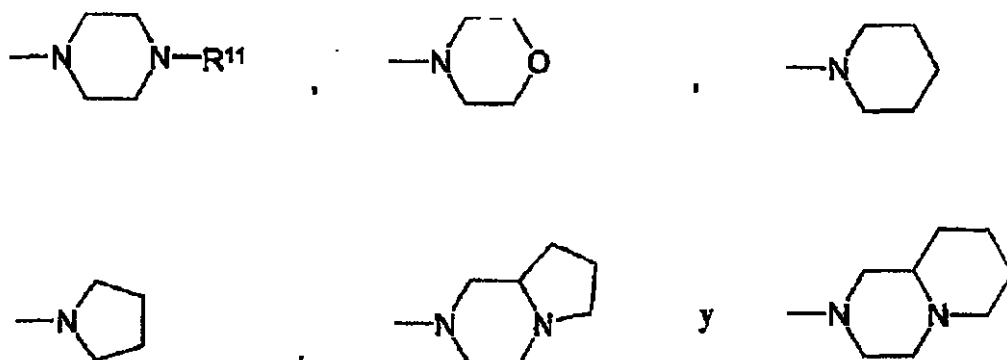
R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático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

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

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

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

12



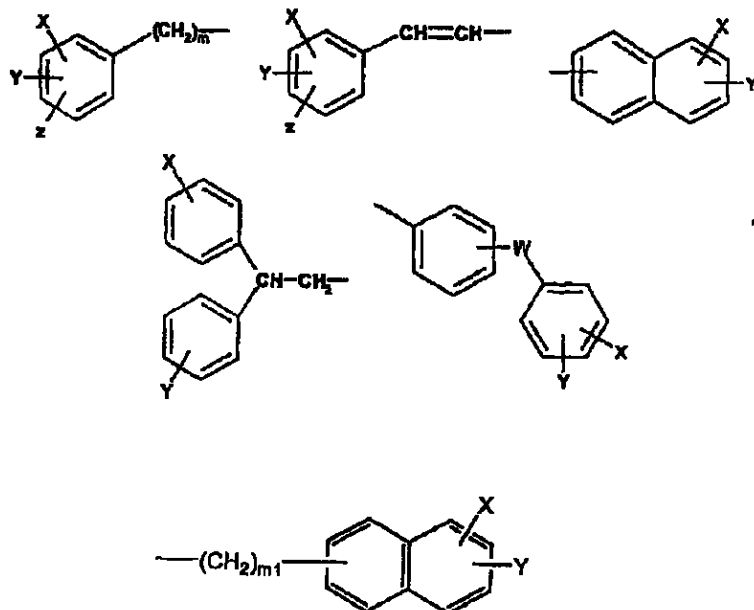
en los que R^{11} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1-R^9 , A y n se definen como anteriormente.

- 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 alquileno C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o
- 10 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.

- 15 o un radical seleccionado del grupo que consiste en

13



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_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} ,

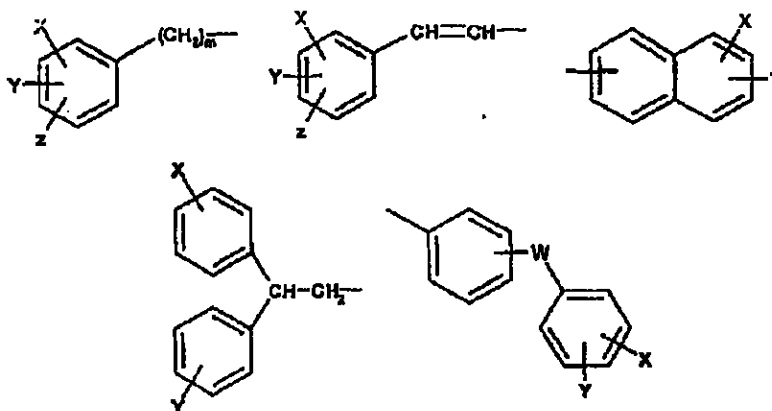
en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m_1 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 (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 alquilenilo 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



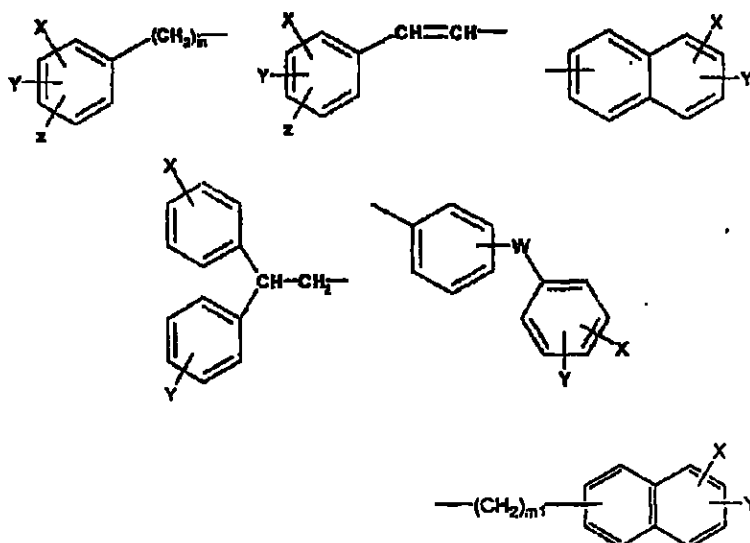
en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³, en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ 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-C₆ lineal o ramificado, m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R¹ - R⁹ y n son como se ha definido anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, bromo, cloro, metilo, fenilo, nitro, -C(=O)CH₃, -O-CH₃ y -O-fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C₁-C₂ o un grupo alquenileno C₂, o un radical seleccionado del grupo que consiste en

3

15



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 C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ 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-C₆ 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-C₆ lineal o ramificado, m es 0, 1, 2, 3 ó 4 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 (Ia), en la que n es 0, 1, 2, 3 ó 4; preferiblemente n es 1, 2 ó 3; más preferiblemente n es 2 ó 3 y R¹ a R⁹ y A son como se ha definido anteriormente.

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

- [16] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- [17] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- [18] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [28] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

[43] 5-cloro-3-metil-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

[44] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida,

[45] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

5 [46] 6-cloro-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

[47] 4-fenil-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida,

[48] 2-(naft-1-il)-N-[1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il]etanosulfonamida,

[49] 4-fenoxi-N-[1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida,

10 [50] 3,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)bencenosulfonilamida,

[51] 4,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida, y

[52] 5-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida,

y sus correspondientes sales y solvatos.

15 Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

20 más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

30 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^5 es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente que R^5 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente que R^5 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^4 , R^6-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,

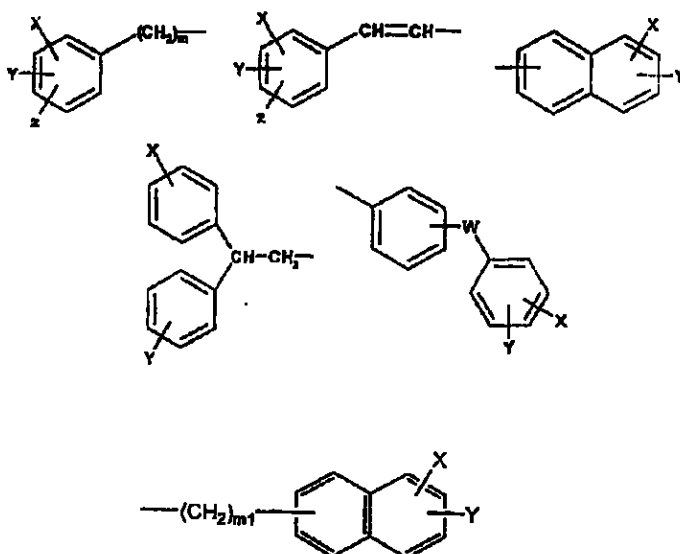
con la condición de que R^8 y R^9 no sean hidrógeno al mismo tiempo y R^1 - R^7 , A y n se definen como anteriormente.

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 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 alquilenos C_1 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenos C_2 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilenos C_2 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o en la que (el)los anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

preferiblemente A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 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, nitro, acetilo,

alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ 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-C₆ lineal o ramificado,

5 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-C₆ lineal o ramificado,

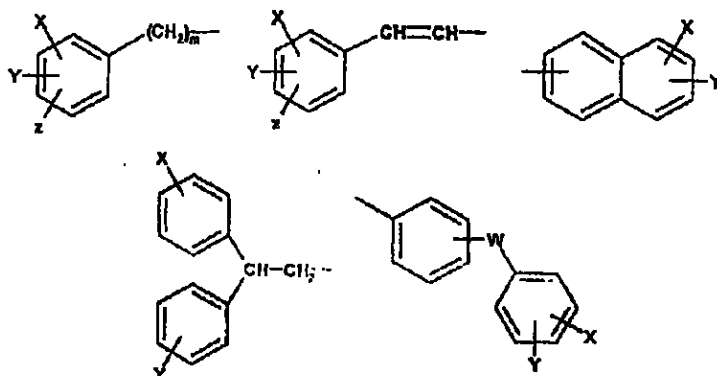
m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y

10 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y R¹ - R⁹ 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 C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileo C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileo C₂-C₆ 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,

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



25 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-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,

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} ,

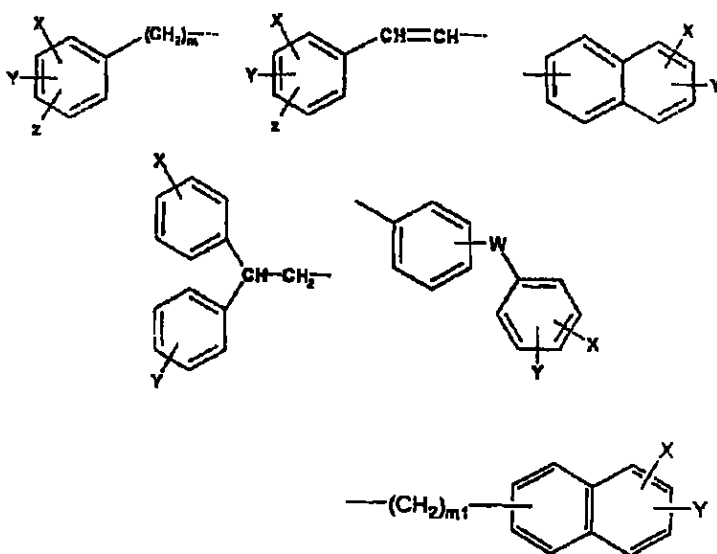
5 en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

y $R^1 - R^9$ y n son como se ha definido anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la
10 que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, bromo, cloro, metilo, fenilo, nitro, $-C(=O)CH_3$, $-O-CH_3$ y $-O$ -fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C_1-C_2 o un grupo alquenileno C_2 ,
15 o un radical seleccionado del grupo que consiste en

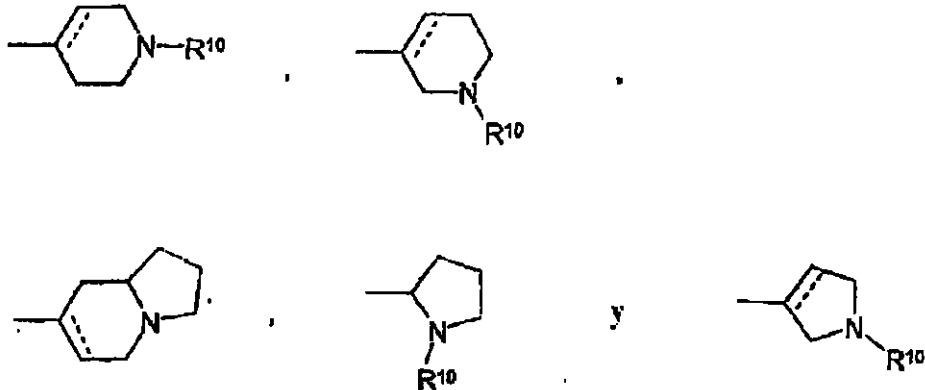


en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo,
20 alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, alquiltio C_1-C_6 lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, 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,
25 S o un radical NR^{14} ,

22



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_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 (Ic), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_{1-2} y R^1 , R^5 , 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^5 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,

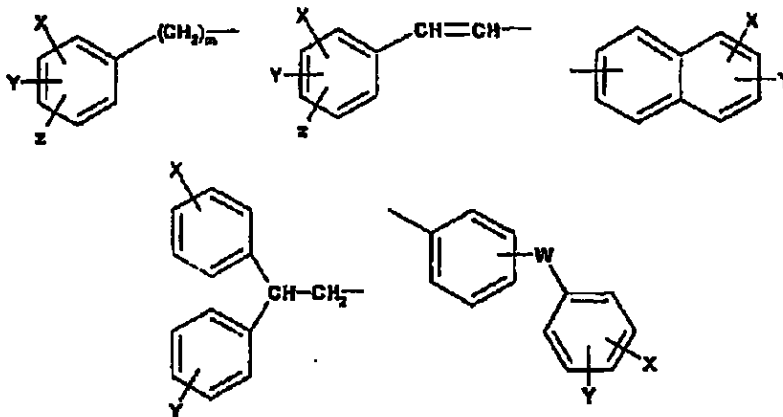
más preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1 - R^4 , R^6 - 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 un radical alquilo

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



- 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-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ 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

- 10 alquilo C₁-C₆ 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-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

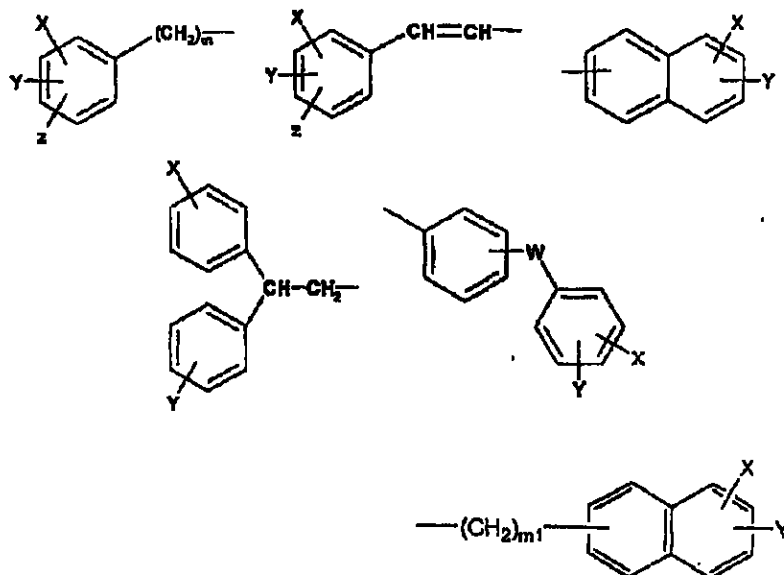
- 15 y R¹ - R⁹ y n son como se ha definido anteriormente.

- Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que
20 consiste en flúor, bromo, cloro, metilo, fenilo, nitro, -C(=O)CH₃, -O-CH₃ y -O-fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C₁₋₂ o un grupo alquenileno C₂, o un radical seleccionado del grupo que consiste en

150

F

26



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 C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ 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-C₆ 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-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

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

15 Además, se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (Ic). en la que n es 0, 1, 2, 3 ó 4; preferiblemente n es 1, 2 ó 3; más preferiblemente n es 2 ó 3 y R¹ a R⁹ y A son como se ha definido anteriormente.

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

151

94

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

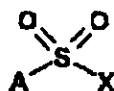
- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- 5 [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-1-sulfonamida,
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1-sulfonamida,
- [5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-bencenosulfonamida,
- [6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-quinolina-8-sulfonamida,
- 10 [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
- [8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-metilbencenosulfonamida,
- [9] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida,
- [10] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida,
- [11] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-
- 15 sulfonamida,
- [12] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida,
- [13] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3-bromobencenosulfonamida,
- [14] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3-nitrobencenosulfonamida,
- [15] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-1-fenilmetanosulfonamida,
- 20 [16] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-2-sulfonamida,
- [17] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-1-sulfonamida,
- [18] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [19] *trans*-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-2-feniletenosulfonamida,
- 25 [20] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamida,
- [21] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-acetilbencenosulfonamida,
- [22] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-bromobencenosulfonamida,
- [23] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-metoxibencenosulfonamida,
- [24] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-
- 30 sulfonamida,
- [25] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-nitrobencenosulfonamida,
- [26] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fluorobencenosulfonamida,
- [27] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
- [28] N-[1-(2-pirrolidina-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-
- 35 sulfonamida,

- [29] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida,
[30] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida,
[31] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida,
[32] 5-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-
5 2-sulfonamida,
[33] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida,
[34] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida,
[35] 6-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
10 [36] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida,
[37] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-2-(naft-1-il)etanosulfonamida,
[38] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenoxi-bencenosulfonamida,
[39] 3,5-dicloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)bencenosulfonamida,
[40] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida,
15 [41] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida y
[42] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida,
[43] 5-cloro-3-metil-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
[44] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida,
20 [45] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida,
[46] 6-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
[47] 4-fenil-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)bencenosulfonamida,
[48] 2-(naft-1-il)-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)etanosulfonamida,
25 [49] 4-fenoxi-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)bencenosulfonamida,
[50] 3,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)bencenosulfonamida,
[51] 4,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida y
[52] 5-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida
y sus sales y solvatos correspondientes.
30 La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), y/o de fórmula general (Ic), en particular las sales de adición de ácidos minerales más 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, ácido metanosulfónico, ácido camforsulfónico, etc.

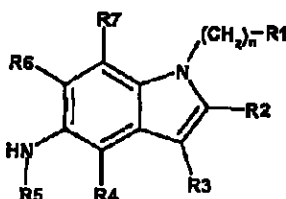
A continuación la expresión derivados de sulfonamidas de la fórmula general (I) se refiere a uno o más compuestos de la fórmula general (Ia) y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ib), y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ic) respectivamente, y opcionalmente en forma de uno de sus 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^9 , 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; reacciona con al menos un 5-aminoindol sustituido de fórmula general (III)



(III)

en la que R^1 - 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 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.

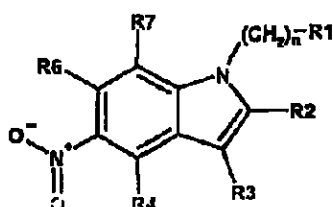
Las temperaturas de reacción más adecuadas varían desde 0°C hasta la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente desde 5 minutos hasta 24 horas.

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 ajustando el pH para que se obtenga un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien el derivado de sulfonamida 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 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. Pigerot, Charles; De Cointet de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; Werbenec, Jean Pierre; Broll, Madeleine (Labaz S. A., Fr.). Ger. Offen. (1977). DE 2727047 19771229. Schwink, Lothar; Stengelin, Siegfried; Gossel, Matthias. Preparation of indol-5-ylureas and relate compounds for the treatment of obesity and type II diabetes. WO 0315769 A1 20030227. 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: BRATTON, L. D.; ROTH, B. D.; TRIVEDI, B. K.; UNANGST, P. C.; J Heterocycl Chem. 2000, 37 (5), 1103-1108. FANGHAENEL, E.; CHTCHEGLOV, D.; J Prakt Chem/Chem-Ztg, 1996, 338 (8), 731-737. KUYPER, L. F.; BACCANARI, D.P.; JONES, M. L.; HUNTER, R. N.; TANSIK, R. L.; JOYNER, S. S.; BOYTOS, C. M.; RUDOLPH, S. K.; KNICK, V.; WILSON, H. R.; CADDELL, J. M.; FRIEDMAN, H. S.; Et al.; J Med Chem, 1996, 39 (4), 892-903.



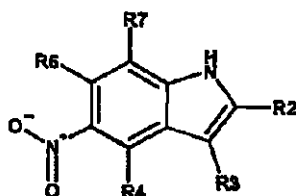
(IV)

en la que R^1 - 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 la bibliografía: Journal of Heterocyclic Chemistry, 37(5), 1103-1108; 2000; Schwink, Lothar; Stengelin, Siegfried; Gossel, Matthias. Preparation of indol-5-ylureas and relate compounds for the treatment of obesity and type II diabetes WO 0315769 A1 20030227; Baxter, Andrew; Brough, Stephen; Mcinally, Thomas; Mortimore, Michael; Cladingboel, David. Preparation of N-aryl-1-adamantaneacetamides and analogs as purinergic P2Z receptor antagonists WO 9929660 A1 19990617 ; Pígerol, Charles; De Cointet de Fillain, Paul; Eymard, Pierre; WerbeneC, Jean Pierre; Broll, Madeleine. Indole derivatives. Ger. Offen. (1977). DE 2727047 19771229.

Uno de ellos consiste en la alquilación de nitro derivados de fórmula general (V) por métodos conocidos en la técnica como por ejemplo: 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.

33



(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.

Los compuestos de fórmula general (V) están disponibles comercialmente o pueden también prepararse según métodos estándar conocidos en la técnica anterior como por ejemplo YAMASHKIN, S. A.; YUROVSKAYA, M. A.; Chem Heterocycl Compd (N Y) 1999, 35 (12), 1426-1432. OTTONI, O.; CRUZ, R.; KRAMMER, N. H.; Tetrahedron Lett, 1999, 40 (6), 1117-1120. EZQUERRA, J.; PEDREGAL, C.; LAMAS, C.; BARLUENGA, J.; PÉREZ, M.; GARCÍA-MARTÍN, M. A.; GONZÁLEZ, J. M.; J Org Chem, 1996, 61 (17), 5804-5812. FADDA, A. A.; Indian J Chem, Sect B: Org Chem Incl Med Chem, 1990, 29 (11), 1017-1019. KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; BAYYUK, S.; Org Prep Proced Int, 1991, 23 (3), 357-363. Inada, A.; Nakamura, Y.; Morita, Y.; Chem Lett, 1980, 1287.

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 preparación de los nuevos derivados de sulfonamida de fórmula general (I), en la que R^1 - R^4 , R^6 - R^9 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^5 es un radical alquilo, preferiblemente un radical alquilo C_1 - C_6 , lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), en la que R^1 - R^4 , R^6 - R^9 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^5 representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada más preferiblemente en presencia de hidróxidos de metales alcalinos y carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, incluso más preferiblemente metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, compuestos organometálicos incluso más preferiblemente butillitio o terc-butillitio, en presencia de

154

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 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 el derivado de sulfonamida puede extraerse con un disolvente inmiscible 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-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico etc., en un disolvente apropiado preferiblemente metanol, etanol, dietiléter, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona y obteniéndose las sales resultantes con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes.

Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) son las sales de adición de ácidos minerales, más preferiblemente de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido 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.

158

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.

5 Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los reactivos adecuados utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en algunas de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales preferiblemente aquellos descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in
10 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.

15 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
20 menos un derivado de 5-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
25 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,
30 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
35 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-HT₆ 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 5-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-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 esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

más 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 obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino

160

independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

- 5 Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 5-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
- 10 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
- 15 de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal,
- 20 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,
- 25 esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

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

161

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, e

5 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 5-indolilsulfonamida de fórmula general (Ic), opcionalmente en

10 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

15 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

20 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,

25 pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en

30 humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

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

35 adolescentes y adultos.

7/6
162

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

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 en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y

esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

- 5 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,
- 10 esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) 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
- 15 regulación del receptor 5-HT₆, 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
- 20 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
- 25 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.
- 30

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", segunda edición, Aulton, M.E. (ED. 5 Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J. y Boilan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2002); "Modern Pharmaceutics", cuarta edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. Nueva York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. and Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger 10 Filadelfia (1986). Las respectivas descripciones de la bibliografía se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción.

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados, preparados según la presente invención, 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 15 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, como excipientes, cargas, disolventes, diluyentes. 20 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.

25 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.

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

Los medicamentos adecuados para su uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) de una forma sostenida.

generalmente se conoce en la técnica anterior la preparación de estos medicamentos de liberación sostenida.

Se conocen de la técnica formulaciones de liberación sostenida adecuadas, así como los materiales y métodos para su preparación, por ejemplo, a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, J.JI, Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRD Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., "Oral Drug Delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine and colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 2, 698-728. Las referencias bibliográficas respectivas se incorporan como referencia al presente documento y forman parte de la descripción.

Los medicamentos de la presente invención también pueden tener al menos un recubrimiento entérico, que se disuelve 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

I) UNIÓN AL RECEPTOR DE LA SEROTONINA 5-HT₆

- La membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es 2,18 pmol/mg de proteína y la concentración de proteína es 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth et al. [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 268, 1403] con ligeras modificaciones. Se diluye la membrana comercial (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD a un 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 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 µM. 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.
- Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

II.) MEDIDAS DE LA INGESTIÓN DE COMIDA (MODELO DE COMPORTAMIENTO):

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

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.

- 5 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.

- 10 Este método de medida de la ingestión de comida se describe también en las publicaciones de Kask et al., *European Journal of Pharmacology* 414 (2001), 215-224 y Turnbull et al., *Diabetes*, Vol. 51, Agosto 2002. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

- 15 La preparación de nuevos compuestos según la invención se indica en los siguientes ejemplos. Se describe también la afinidad por el receptor de serotonina 5HT₆, 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.

20 Ejemplos

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

- 25 Se añaden 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-2-sulfonilo a una disolución de 122 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol en 3 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se evaporó hasta sequedad, se alcalinizó ligeramente con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Se lavó repetidamente la fase orgánica con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad la disolución orgánica y se purificó el sólido resultante por cromatografía obteniéndose 187 mg (80%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-2-sulfonamida.

- 35 Ejemplo 10.- Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida 4-sulfonamida

Se añadieron 116 mg (0,66 mMol) de cloruro de benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo a una disolución de 168 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol en 5 ml de piridina y 311 mg de N-etildiisopropilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evaporó hasta sequedad, se alcalinizó ligeramente con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. Se lavó repetidamente la fase orgánica con agua y una disolución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad la disolución orgánica y se trató el sólido resultante con dietiléter obteniéndose 183 mg (76%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida 4-sulfonamida.

Ejemplo 17.- Preparación de N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida

Se añadieron 199 mg (0,88 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo a una disolución de 335 mg (0,8 mMol) de 5-amino-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol en 10 ml de cloruro de metileno y 0,44 ml de trietilamina. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación se alcalinizó ligeramente con una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó repetidamente la fase orgánica con agua y disolución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. Se evaporó hasta sequedad la disolución orgánica y se trató el sólido resultante con dietiléter obteniéndose 264 mg (79%) de N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-naftaleno-1-sulfonamida como un sólido.

Ejemplo 29.- Preparación de N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 139 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)-etil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftil-sulfonilo dando 115 mg (45%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 30.- Preparación de N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 139 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)-etil-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftil-sulfonilo dando 160 mg (63%) del compuesto deseado como un sólido.

5 Ejemplo 31.- Preparación de N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida,

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 139 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)-etil-1H-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo dando 181 mg (68%)
10 del compuesto deseado como un aceite.

Ejemplo 32.-Preparación de 5-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

15 Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)-etil)-2-metil-1H-indol y 186 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-2-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo dando 127 mg (46%) del compuesto deseado como un sólido.

20 Ejemplo 33.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida,

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)-etil)-2-metil-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-naftil-sulfonilo dando 142 mg (58%) del compuesto deseado como un sólido.

25 Ejemplo 34.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida,

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

30 Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de 1-naftil-sulfonilo dando 81 mg (33%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 35.- Preparación de 6-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

35 La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

170.6

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)-etil-2-metil-1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo dando 96 mg (37%) del compuesto deseado como un sólido.

5 Ejemplo 36.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo dando 160 mg (62%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 37.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-2-(naft-1-il)-etanosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naft-1-il)etanosulfonilo dando 108 mg (41%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 38.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenoxi-bencenosulfonamida,

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 177 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenoxi-bencenosulfonilo dando 89 mg (33%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 39.- 3,5-dicloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-bencenosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 130 mg (0,6 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 162 mg (0,66 mMol) de cloruro de 3,5-dicloro-bencenosulfonilo dando 81 mg (32%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 40.- Preparación de N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida,

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

12/1

Se hicieron reaccionar 108 mg (0,5 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol y 128 mg (0,55 mMol) de cloruro de benzo[b]tiofeno-3-sulfonilo dando 82 mg (39%) del compuesto deseado como un sólido.

5 Ejemplo 41.- Preparación de N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 115 mg (0,5 mMol) de 5-amino-1-(2-dimetilamino)etil)-1H-indol y 128 mg (0,55 mMol) de cloruro de benzo[b]tiofeno-3-sulfonilo dando 91 mg
10 (43%) del compuesto deseado como un sólido

Ejemplo 42.- Preparación de N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 102 mg (0,5 mMol) de 5-amino-1-(2-dietilamino)etil)-1H-indol y 128 mg (0,55 mMol) de cloruro de benzo[b]tiofeno-3-sulfonilo dando 91 mg
15 (43%) del compuesto deseado como un sólido

Ejemplo 43.- Preparación de 5-cloro-3-metil-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-(1-(3-(piperidin-1-il)propil))-1H-indol y 143 mg (0,51 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo dando 89 mg (38%) del compuesto deseado como un sólido.

25

Ejemplo 44.- Preparación de N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-(1-(3-(piperidin-1-il)propil))-1H-indol y 116 mg (0,51 mMol) de cloruro de naftil-2-sulfonilo dando 75 mg
30 (37%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 45.- Preparación de N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

1727

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 116 mg (0,51 mMol) de cloruro de naftil-2-sulfonilo dando 91 mg (44%) del compuesto deseado como un sólido

5 Ejemplo 46.- Preparación de 6-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 131 mg (0,51 mMol) de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo dando 91 mg (44%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 47.- Preparación de 4-fenil-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)-bencenosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 129 mg (0,51 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo dando 106 mg (49%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 48.- Preparación de 2-(naft-1-il)-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)-etanosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 130 mg (0,51 mMol) de cloruro de 2-(naft-1-il)etanosulfonilo dando 68 mg (31%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 49.- Preparación de 4-fenoxi-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)-bencenosulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 137 mg (0,51 mMol) de cloruro de 4-fenoxibencenosulfonilo dando 86 mg (38%) del compuesto deseado como un sólido.

Ejemplo 50.- Preparación de 3,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)-bencenosulfonilamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

1734

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 125 mg (0,51 mMol) de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo dando 79 mg (37%) del compuesto deseado como un sólido.

5 Ejemplo 51.- Preparación de 4,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)-tiofeno-2-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 128 mg (0,51 mMol) de cloruro de 4,5-diclorotiofeno-2-sulfonilo dando 68 mg (31%) del compuesto deseado como un sólido.

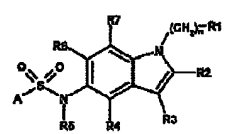
Ejemplo 52.- Preparación de 5-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida

La reacción se llevó a cabo según el procedimiento dado en el ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 118 mg (0,46 mMol) de 5-amino-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol y 133 mg (0,51 mMol) de cloruro de 5-cloro-naftil-1-sulfonilo dando 81 mg (37%) del compuesto deseado como un sólido

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

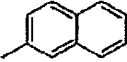
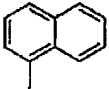
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente.



Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz) δ (disolvente)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		71-73	2950, 1334, 1160, 1060, 862, 652 560	2.11(s, 6H); 2.36(s, 3H); 2.61(m, 2H), 4.14(t, 2H, J=8.6 Hz), 6.30(d, 1H, J=3 Hz), 7.32(m, 2H), 7.50(dd, 1H, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz), 7.93(d, 1H, J=2.0 Hz) 7.99(d, 1H, J=8.7 Hz) (DMSO-d ₆)

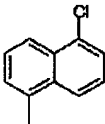
52

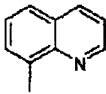
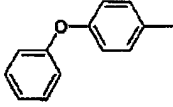
100

E ₇	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz) δ(dissolvente)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		54-57	3254, 3049, 2945, 1483, 1330, 1160, 1074, 658, 550	2.26(s, 6H), 2.63(t, 2H, J=7.1 Hz), 4.14(t, 2H, J=7.1 Hz), 6.35(d, 1H, J=3.1 Hz), 6.88(dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz), 7.10(d, 1H, 3.1 Hz), 7.16(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.31(d, 1H, J=2.0 Hz), 7.50-7.63(m, 2H), 7.69(dd, 1H, J=8.7 Hz, J'=1.8 Hz), 7.84(m, 3H), 8.29(s, 1H) (CDCl ₃)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		179-181	3108, 2783, 1491, 1318, 1159, 1130, 763, 588, 503	2.26(s, 6H), 2.63(t, 2H, J=7.0 Hz), 4.11(t, 2H, J=7.0 Hz), 6.28(d, 1H, J=3.1 Hz), 6.68(dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz), 7.03-7.11(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.58-7.70(m, 2H), 7.94(d, 1H, J=8.7 Hz), 8.00(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.06(d, 1H, J=7.3 Hz), 8.73(d, 1H, J=8.7 Hz) (CDCl ₃)

53

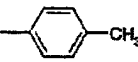
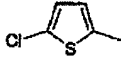
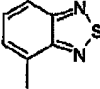
70

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p E °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(solvent)
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		172 174	3257, 2935, 2768, 1486, 1334 1167, 1138 1013 790, 606.	2,28(s, 6H), 2,83(t, 2H J=7,1 Hz); 4,13(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,66 (dd, 1H J=8,6 Hz J'=2,0 Hz), 7,05(d, 1H, J=8,7 Hz) 7 08(d 1H J=3 1 Hz) 7 11(d 1H J=2,0 Hz), 7,48-7,58(m 2H), 7 69(d, 1H, J=7 5 Hz) 8 13(d 1H J=7 5 Hz), 8,50(d, 1H, J=8,6 Hz); 8,69(d, 1H, J=8,8 Hz) (CDCl ₃)
5	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		139-141	1463, 1334, 1306 1164, 1090 725, 699.	2,28(s, 6H), 2,66(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,17(t, 2H, J=7,1 Hz), 6 38(d, 1H J=3,1 Hz); 6,66 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,13(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,18(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,27(m, 1H), 7,39(m 2H); 7,48(m, 1H), 7,69(m, 2H). (CDCl ₃)

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)
6	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		161-164	3095, 02821, 2776, 1492, 1459, 1322, 1158, 1141, 782, 736, 596, 507	2 23(s, 6H) 2 58(t, 2H J=7,1 Hz), 4,08(t, 2H, J=7,1 Hz); 6,24(d 1H, J=3 1 Hz), 6,88 (dd 1H, J=8,8, J'=2,0 Hz) 7,03(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,07(d 1H J=8,8 Hz), 7 10(d, 1H, J=2,0 Hz), 7 51(t, 1H, J=7,8 Hz), 7 64(dd, 1H J=8 5 J=4 3 Hz), 8,00(d, 1H, J=8,2 Hz) 8,26(m 1H) 8,30(dd, 1H, J=8,2, J'=1 5 Hz), 8,40(s, 1H), 9,20(dd, 1H, J=4,1 J'=1,4 Hz) (CDCl ₃)
7	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	3255, 2951, 1583, 1488, 1332, 1246, 1156, 1092, 866, 695, 569	2,28(s, 6H), 2,67(t 2H J=7,1 Hz), 4,18(t, 2H, J=7,1 Hz), 6,40(d, 1H, J=3,1 Hz); 6 92 (m, 3H); 7,02(d 2H J=7 7 Hz); 7,14(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,20(d, 2H, J=8,5 Hz); 7,28(d, 1H, J=1,9 Hz), 7,37(m, 2H), 7,64(d, 2H, J=8,6Hz). (CDCl ₃)

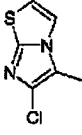
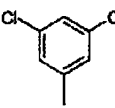
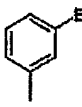
5

183

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(dissolvente)
8	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		126-128	1474, 1287, 1156, 1088, 973, 730, 654, 554, 538.	2.31(s, 6H), 2.36(s 3H), 2.72(t, 2H, J=7,1 Hz), 4.20(t, 2H, J=7,1 Hz), 6.39(d, 1H, J=3,1 Hz), 6.90 (dd, 1H, J=8,6 Hz J=1 6 Hz), 7.13(d 1H, J=3,1 Hz), 7.16-7.20(m 3H) 7.26(m, 1H), 7.67(d, 2H, J=8,3 Hz) (CDCl ₃)
9	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		145-147	3095, 2951, 1416, 1319, 1148, 989, 730 606 537	2.33(s, 6H); 2.74(m, 2H), 4.24(t, 2H, J=7 1 Hz), 6.44(d, 1H, J=3,1 Hz), 6.79 (d, 1H, J=4,0 Hz); 6.95(dd, 1H, J=8,7 Hz, J=2,0 Hz), 7.15(d, 1H, J=4,0 Hz) 7.17(d 1H J=3 1 Hz) 7.24(d 1H, J=8,7 Hz), 7.35(d, 1H, J=2,0 Hz) (DMSO-d6)
10	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		166-168	3103,2783, 1526, 1488, 1331, 1154, 1140 973, 734, 607	2.26(s, 6H), 2.63(t, 2H, J=7,1 Hz), 4.12(t, 2H, J=7,1 Hz); 6.29(d, 1H, J=3,1 Hz), 6.80 (dd, 1H, J=8,7 Hz, J=2 0 Hz) 7.07(m, 2H), 7.15(d, 1H, J=1,5 Hz); 7.57(dd, 1H, J=8 8 Hz, J=7 1Hz), 8.10(d, 1H, J=7,1 Hz), 8.16(d, 1H, J=8,8 Hz) (CDCl ₃)

56

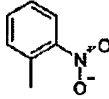
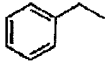
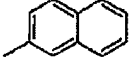
184

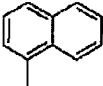
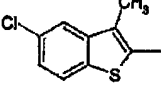
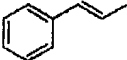
Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz), δ (disolvente)
11	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		50-52	3103, 2943 1457, 1336 1326 1244, 1177 1142, 727, 628 628	2,26(s, 6H); 2,64(t, 2H J=6,4 Hz), 4,16(t, 2H, J=6,4 Hz), 6,39(m, 1H) 6,78 (d, 1H, J=4,0 Hz), 6,94(d, 1H, J=8,4 Hz), 7,15(m, 2H); 7,39(s, 1H), 7,55(d, 1H, J=4,0 Hz) (CDCl ₃)
12	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		124-126	3064 2935, 1333 1186, 1136, 696, 587	2,28(s, 6H), 2,67(t, 2H J=7,0 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz), 6,43(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,85 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J=2,0 Hz) 7,17(d, 1H J=3,1 Hz); 7,22(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,31(d, 1H, J=2,0 Hz) 7,48(t, 1H, J=1,8 Hz), 7,56(d, 2H, J=1,8 Hz) (CDCl ₃)
13	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		114-116	1464, 1335, 1286, 1161, 722, 584.	2,28(s, 6H), 2,67(t, 2H J=7,0 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,0 Hz) 6,41(d, 1H J=2,9 Hz), 6,87 (d, 1H, J=8,8 Hz); 7,15(d, 1H J=2,9 Hz), 7,19-7,29(m, 3H) 7,56(d, 1H, J=7,8 Hz), 7,63(d 1H, J=7,9 Hz), 7,88(s, 1H) (CDCl ₃)

27

105

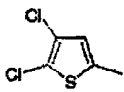
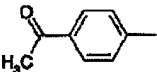
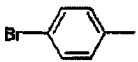
136

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz), δ (disolvante)
14	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	1541, 1481, 1365, 1330, 1236, 1150, 1124 736 580	2,28(s, 6H); 2,66(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,17(t, 2H, J=7,1 Hz) 6,40(d, 1H, J=2,9 Hz); 7,03 (dd, 1H, J=8,7 Hz, J'=1 8 Hz); 7 16(d 1H, J=2,9 Hz), 7,21(d, 1H, J=8 7 Hz); 7,39(d 1H, J=1,8Hz), 7,48(m, 1H) 7,65(m, 1H), 7 71(d 1H J=8,8 Hz), 7,86(d,1H, J=7,8Hz) (CDCl ₃)
15	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		163-166	1329, 1286, 1153, 1126 694, 545, 509	2,30(s, 6H), 2 70(t 2H J=7 1 Hz), 4,22(t, 2H, J=7,1 Hz) 4 29(s 2H) 6 48(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J =2,2 Hz), 7 19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7 31(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,33-7,40(m, 6H); 7 49(d 1H J=2,2 Hz) (CDCl ₃)
16		H	H	H	H	H	H	2		138 140	2980, 1481, 1323, 1161, 1151 1074, 659, 549, 480	1,57(m 4H), 2 37(m, 4H); 2 68(t, 2H J=6,8 Hz) 4 12(t, 2H, J=6,8 Hz); 6,25(d, 1H J=3 1 Hz); 6,62 (dd, 1H, J=8,8 Hz, J=2,0 Hz); 7,22(d 1H, 2,0 Hz) 7 26(d, 1H, J=8,8 Hz) 7 29(d 1H, J=3,1Hz), 7,54-7,66(m, 2H), 7,74(dd, 1H, J=8 7 Hz J'=1,8 Hz), 7 94(m, 1H), 8,03(m, 2H), 8,28(s, 1H) (CDCl ₃)

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz), δ (disolvente)
17		H	H	H	H	H	H	2		165-189	2814, 1491, 1291, 1158, 1128, 763, 685	1,59(m, 4H), 2,39(m, 4H) 2,67(t, 2H, J=6,8 Hz), 4,11(t, 2H, J=6,8 Hz) 6,21(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,70(dd, 1H, J=8,8 Hz, J=1,8 Hz); 7,10(d, 1H, 1,8 Hz), 7,20(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,27(d, 1H, J=3,1 Hz), 7,50(m, 1H), 7,60-7,74(m, 2H), 8,03(m, 2H), 8,11(d, 1H, J=8,1 Hz), 8,76(d, 1H, J=8,6 Hz) (CDCl ₃)
18		H	H	H	H	H	H	2		156-158	2950, 2803, 1491, 1325, 1156, 1078, 650, 564	1,59(m, 4H), 2,39(m, 4H) 2,69(t, 2H, J=6,6 Hz), 4,11(t, 2H, J=6,6 Hz), 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8,7 Hz, J=1,8 Hz), 7,25(d, 1H, 1,8 Hz), 7,32(m, 2H), 7,50(dd, 1H, J=8,6 Hz, J=2,0 Hz); 7,92(d, 1H, J=2,0 Hz), 7,98(d, 1H, J=8,8 Hz) (CDCl ₃)
19	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		108-111	2943, 2821, 1516, 1139, 752, 728, 542, 531	2,28(s, 6H), 2,68(t, 2H, J=7,1 Hz), 4,19(t, 2H, J=7,1 Hz) 6,43(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,82(d, 1H, J=16,6 Hz), 7,09(dd, 1H, J=8,6, J=2,0 Hz); 7,15(d, 1H, J=3,3 Hz), 7,28(m, 1H); 7,33-7,44(m, 6H), 7,49(d, 1H, J=2,0 Hz) (CDCl ₃)

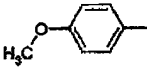
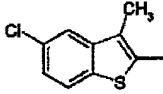
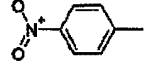
59

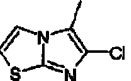
182

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	P f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz), δ (disolvente)
20	(CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		120-123	3095, 2943, 1421, 1325, 1148, 1020, 730, 609, 634	2,30(s, 6H), 2,88(t, 2H J=7.1 Hz), 4,21(t, 2H, J=7.1 Hz), 6,46(d, 1H, J=3.1 Hz), 6,83(dd, 1H, J=8.6, J'=2.0 Hz); 7,17(s, 1H), 7,18(d, 1H, J=3.3 Hz), 7,25(m, 1H) 7.39(d, 1H J=2.0 Hz) (CDCl ₃)
21	(CH ₂) ₂ N	H	H	H	H	H	H	2		176 (descomposicion)	1686, 1164, 1094, 637, 534, 475	2,12(s, 6H), 2,53(t, 2H, J=8.8 Hz), 4,15(t, 2H, J=8.6 Hz) 6.30(d, 1H J=3.1 Hz), 6,80 (dd 1H J=8.6 J'=2.2 Hz), 7,19(d, 1H J=2.0 Hz); 7,30-7.34(m, 2H), 7,57(AB slst., 2H, J=8.4 Hz) 7,70(AB slst., 2H, J=8.4 Hz) (DMSO-d ₆)
22	(CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		114-117	2943, 1573, 1489, 1321, 1161, 1088, 737, 630, 538	2,13(s, 6H), 2,50-2,55(m, 6H), 4.14(t, 2H J=6.3 Hz) 6.28(d, 1H, J=3.0 Hz); 6,82 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7,20(s, 1H), 7,29-7.32(m, 2H), 7,79(AB slst., 2H, J=8.4 Hz), 8,02(AB slst. 2H J=8.4 Hz) (DMSO-d ₆)

20

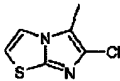
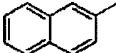
28

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (di. solvent)
23	(CH ₃) ₂ N	H	H	H	H	H	H	2		141-144	2935, 1598, 1497, 1333, 1258, 1159, 1093, 1018, 836, 568, 580	2,28(s, 6H), 2.67(t, 2H, J=7.1 Hz), 4.18(t, 2H, J=7.1 Hz); 6.38(d, 1H, J=3.1 Hz), 6.84 (AB sist. 2H, J=9.0 Hz); 6.90(dd 1H, J=8.8, J'=2.0 Hz); 7.13(d, 1H, J=3.3 Hz), 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz); 7.27(d 1H, J=2.0 Hz); 7.62(AB sist., 2H, J=9 Hz) (CDCl ₃)
24	(CH ₂ CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		53-58	2969, 1486, 1334, 1161, 114, 1080, 882, 729, 652, 580.	0.78(m, 6H), 2.32(s, 3H), 2.42(m, 4H); 2.65(m, 2H), 4.12(m 2H), 6.30(d, 1H, J=3.0 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.25(d 1H, 1.7 Hz), 7.32(m, 2H); 7.50(dd, 1H, J=8.7 Hz, J'=1.9 Hz); 7.81(d, 1H, J=1.7 Hz); 7.99(d, 1H, J=8.6 Hz) (CDCl ₃)
25	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		60-64	3095, 2768, 1529, 1349, 1165, 1090, 736.	2,28(s, 6H), 2.67(t, 2H, J=7.0 Hz), 4.18(t, 2H, J=7.0 Hz), 6.40(d, 1H, J=3.1 Hz); 6.85 (dd, 1H, J=8.6 Hz, J'=2.0 Hz), 7.16(d, 1H, J=3.1 Hz); 7.18(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.29(d, 1H, J=2.0 Hz); 7.85(AB sys, J=8.8 Hz, 2 H); 8.21(AB sys, J=8.8 Hz, 2 H) (CDCl ₃)

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz) δ(disolvente)
26	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		138-140	3108, 2951, 1587, 1491, 1335, 1166, 1089, 557, 542	2,35(s, 6H), 2,83(m, 2H); 4,28(t, 2H, J=6,7 Hz), 6,40(d, 1H J=3,0 Hz); 6,83 (dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz), 7,20(d, 1H J=1,9 Hz) 7,30-7,38(m, 4H); 7,70-7,75(m 2H) (DMSO-d6)
27	(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		68-70	3110, 2969, 1458, 1271, 1248, 1179, 1140, 727, 651	1,00(t, 6H, J=7,0 Hz), 2,60(q, 4H, J=7,0 Hz), 2,81(t, 2H, J=6,7 Hz), 4,21(t, 2H J=8,7 Hz); 6,38(d, 1H J=3,0 Hz), 6,79 (d, 1H, J=4,5 Hz); 6,98(dd, 1H J=8,8, J'=1,7 Hz); 7,14(d, 1H, 3,0 Hz), 7,19(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,40(d, 1H J=1,5 Hz), 7,59(d, 1H, J=4,4 Hz) (CDCl ₃)

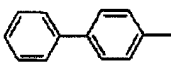
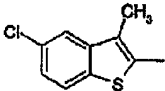
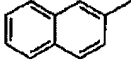
22

190

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(solvent)
28		H	H	H	H	H	H	2		81-84	3118, 2851 2798, 1458, 1271, 1248, 1178 1140, 727, 623	1.85(m, 6H), 2.88(m, 4H) 3.00(m, 2H) 4.38(m, 2H) 5.40(d, 1H, J=3.1 Hz) 6.82(d, 1H, J=4.5 Hz), 6.96(d, 1H, J=8.6 Hz) 7.18(d, 1H, 2.7 Hz), 7.22(m, 1H); 7.41(m, 1H), 7.64(d, 1H, J=4.5 Hz) (CDCl ₃)
29	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		97-104		0.95(t, 6H, J=7.1 Hz), 2.54(q, 4H, J=7.0 Hz), 2.76(t, 2H, J=6.7 Hz), 4.07(t, 2H, J=6.7 Hz); 6.66(dd, 1H, J=8.5, J=1.7 Hz), 6.91(s, 1H), 6.97(s, 1H), 7.01(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.22(dd, 1H, J=8.6, J=1.8 Hz); 7.28(s, 1H); 7.42-7.55(m, 3H), 7.63(d, 1H, J=8.1 Hz) 7.70(d, 1H, J=8.2 Hz), 8.03(s, 1H), 9.95(s, 1H) (CDCl ₃)
30	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		133-135		0.87(m, 6H) 2.58(m, 4H), 2.76(m, 2H), 4.14(m, 2H); 6.24(s, 1H), 6.73(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.11(s, 1H), 7.21(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29(s, 1H), 7.50(t, 1H, J=7.8 Hz) 7.63-7.71(m, 2H) 8.04(d, 2H, J=7.5 Hz), 8.13(d, 1H, J=8.2 Hz) 8.76(d, 1H, J=8.2 Hz), 10.21(s, 1H) (DMSO-d ₆)

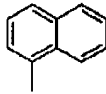
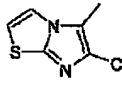
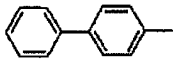
2

196

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz) δ(dissolvente)
31	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		208-210		0.83(m, 6H), 2.50(m, 4H); 2.70(m, 2H), 4.13(m, 2H); 6.30(d, 1H, J=2.6 Hz), 6.87(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.24(s, 1H), 7.30(m, 2H), 7.44(m, 3H), 7.66(d, 2H, J=7.2 Hz), 7.72(AB sys, 2H, J=8.5 Hz), 7.78(AB sys, 2H, J=8.5 Hz), 9.91(s, 1H) (DMSO-d ₆)
32	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		203-205		2.13(s, 6H), 2.33(s, 6H), 2.39(t, 2H, J=7.0 Hz), 4.07(t, 2H, J=6.8 Hz), 6.08(s, 1H), 6.76(dd, 1H, J=8.6 Hz), 7.13(d, 1H, J=2.0 Hz), 7.20(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.51(dd, 1H, J=8.7, J=2.0 Hz), 7.83(d, 1H, J=2.0 Hz), 8.00(d, 1H, J=8.8 Hz), 10.20(s, 1H) (DMSO-d ₆)
33	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		199-200		2.11(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.35(t, 2H, J=7.0 Hz), 4.03(t, 2H, J=7.0 Hz), 6.03(s, 1H), 6.75(dd, 1H, J=8.6, J=2.0 Hz), 7.10(d, 1H, J=2.0 Hz), 7.13(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.54-7.67(m, 2H), 7.73(dd, 1H, J=8.6, J=1.8 Hz), 7.85(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.02(d, 2H, J=8.6 Hz), 8.27(d, 1H, J=1.5 Hz), 9.89(s, 1H) (DMSO-d ₆)

2

142

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H RMN(300 MHz) δ (disolvente)
34	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		183-184		2.12(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.35(t, 2H, J=7.0 Hz), 4.01(t, 2H, J=7.0 Hz), 5.86(s, 1H), 6.82(dd, 1H, J=8.7, J'=1.9 Hz), 6.98(d, 1H, J=2.0 Hz), 7.07(d, 1H, J=8.6 Hz); 7.49(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.70(m, 1H), 8.02(d, 2H, J=7.5 Hz), 8.12(d, 1H, J=8.0 Hz), 8.75(d, 1H, J=8.4 Hz), 10.15(s, 1H) (DMSO-d6)
35	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		182-183		2.14(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.39(m, 2H), 4.01(m, 2H), 6.09(s, 1H), 6.70(dd, 1H, J=8.5, J'=1.8 Hz); 7.08(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.21(d, 1H, J=8.5 Hz), 7.51(d, 1H, J=4.5 Hz), 7.80(d, 1H, J=4.5 Hz) (DMSO-d6)
36	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		176-177		2.14(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.39(t, 2H, J=7.1 Hz), 4.08(t, 2H, J=7.1 Hz); 6.07(s, 1H), 6.79(dd, 1H, J=8.8, J'=2.0 Hz), 7.11(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.19(d, 1H, J=8.8 Hz), 7.36-7.48(m, 3H), 7.66(m, 2H), 7.72(AB sys, 2H, J=8.8 Hz), 7.79(AB sys, 2H, J=8.8 Hz); 9.85(s, 1H) (DMSO-d6)

9

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)
37	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		135-137		2.17(s, 6H), 2.38(s, 3H), 2.45(m, 2H), 3.30-3.45(m, 4H), 4.14(t, 2H, J=6.7 Hz), 6.15(s, 1H), 7.04(d, 1H, J=8.5 Hz), 7.28(m, 1H), 7.30-7.38(m, 4H), 7.44(m, 1H), 7.65(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.62(m, 1H), 7.87(d, 1H, J=8.2 Hz), 9.58(s, 1H) (DMSO-d6)
38	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		147-149		2.20(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.45(m, 2H), 4.10(t, 2H, J=7.1 Hz), 6.08(s, 1H), 6.78(dd, 1H, J=8.6, J=2.0 Hz), 6.90(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.03-7.08(m, 3H), 7.17-7.24(m, 2H), 7.41(t, 2H, J=7.8 Hz), 7.63(d, 2H, J=8.8 Hz), 9.73(s, 1H) (DMSO-d6)
39	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		147-149		2.16(s, 6H), 2.35(s, 3H), 2.41(t, 2H, J=6.7 Hz), 4.10(t, 2H, J=7.1 Hz), 6.12(s, 1H), 6.71(dd, 1H, J=8.6, J=2.0 Hz), 7.09(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.24(d, 1H, J=9.0 Hz), 7.58(d, 2H, J=1.9 Hz), 7.90(t, 1H, J=1.9 Hz) (DMSO-d6)

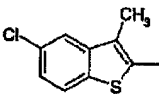
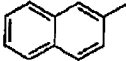
99

194

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz) δ (disolvente)
40	(CH ₃) ₂ N—	CH ₃	H	H	H	H	H	2		187-189		2.14(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.38(m, 2H), 4.04(t, 2H, J=7.1 Hz), 6.02(s, 1H), 6.66(dd, 1H, J=8.4, J'=1.8 Hz), 7.04(d, 1H, J=1.8 Hz), 7.12(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.40-7.51(m, 2H), 8.03(d, 1H, J=7.6 Hz), 8.21(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.31(s, 1H), 10.08(s, 1H) (DMSO-d ₆)
41	(CH ₃ CH ₂) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		62-75		0.98(m, 6H), 2.54(m, 4H), 2.70(m, 2H), 4.18(m, 2H), 6.29(s, 1H), 6.77(d, 1H, J=8.5 Hz), 7.18(s, 1H), 7.34(m, 2H), 7.39-7.52(m, 2H), 8.03(d, 1H, J=7.9 Hz), 8.22(d, 1H, J=7.5 Hz), 8.34(s, 1H), 10.18(s, 1H) (CDCl ₃)
42	(CH ₃) ₂ N—	H	H	H	H	H	H	2		61-72		2.12(s, 6H), 2.50(m, 2H), 4.12(t, 2H, J=6.7 Hz), 6.25(d, 1H, J=3.1 Hz), 6.75(dd, 1H, J=8.7, J'=2.1 Hz), 7.17(d, 1H, J=1.9 Hz), 7.25(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.30(d, 1H, J=3.2 Hz), 7.48(m, 2H), 8.04(d, 1H, J=7.0 Hz), 8.24(d, 1H, J=7.4 Hz), 8.34(s, 1H), 10.14(s, 1H) (CDCl ₃)

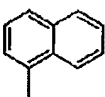
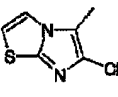
67

KD

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)
43		H	H	H	H	H	H	3		82-82		1,20-1,55(m 6H); 1,88(m 2H) 2,33(s, 3H); 2 16-2,60(m, 6H), 4,10(t 2H, J=8,6 Hz); 6,34(d, 1H, J=3,2 Hz); 6 62(d, 1H, J=9 9 Hz); 7,27-7,36(m 3H); 7 50(dd, 1H, J=8,7, J=2,0 Hz); 7,91(d 1H, J=2,2 Hz) 7,89(d, 1H J=8,6 Hz); 10,20(bs, 1H) (DMSO-d6)
44		H	H	H	H	H	H	3		92-108		1 20 1 55(m, 6H); 1,87(m, 2H); 2,22- 2,62(m, 6H); 4,06(t 2H, J=6 6 Hz); 6 28(d, 1H, J=2,9 Hz); 8,83(dd, 1H, J=8,7, J=2,0 Hz); 7,24(d 1H J=2,0 Hz); 7,27 (m, 2H); 7 59(m, 1H); 7,84(m 1H); 7 75(dd, 1H, J=8 8 J=1,9 Hz); 7,95(d 1H, J=7,5 Hz); 8,03(d, 2H, J=8,5 Hz); 8,28(s, 1H), 9 97(s, 1H) (DMSO-d6)

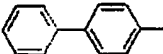
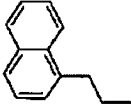
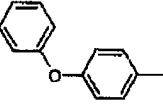
68

190

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ (disolvante)
45		H	H	H	H	H	H	3		105-107		1.26-1.55(m, 6H), 1.81(m, 2H) 2.03-2.60(m, 6H); 4.03(t, 2H J=6.4 Hz), 6.23(d, 1H J=3.1 Hz), 6.70(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.11(d, 1H J=1.8 Hz) 7.20(d, 1H, J=8.9 Hz) 7.24(d, 1H, J=3.1 Hz), 7.49(dd, 1H, J=8.1, J'=7.4 Hz) 7.59-7.66(m, 1H) 7.66-7.73(m, 1H), 8-8.06(m, 2H), 8.12(d, 1H J=8.2 Hz), 8.75(d, 1H J=7.8 Hz), 10.20(bs, 1H) (DMSO-d6)
46		H	H	H	H	H	H	3		85-88		1.36 (m, 2H); 1.49(m, 4H), 1.86(m, 2H); 2.15-2.44(m, 6H), 4.10(t, 2H, J=6.7 Hz) 6.33(d, 1H, J=3.1 Hz); 6.79(dd, 1H, J=8.7, J'=2.0 Hz); 7.21(d, 1H J=2.0 Hz), 7.30-7.36(m, 2H), 7.52(d, 1H, J=4.4 Hz); 7.83(d, 1H, J=4.4 Hz), 10.25(bs, 1H) (DMSO-d6)

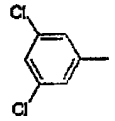
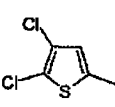
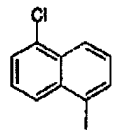
2

147

EJ	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ (dissolvante)
47		H	H	H	H	H	H	3		148-150		1.34 (m, 2H); 1.47 (m, 4H); 1.86 (m, 2H); 2.03-2.55 (m, 6H); 4.09 (t, 2H, J=6.6 Hz); 6.32 (d, 1H, J=2.8 Hz); 6.87 (dd, 1H, J=8.9, J'=1.8 Hz); 7.26 (d, 1H, J=1.9 Hz); 7.28-7.34 (m, 2H); 7.36-7.49 (m, 3H); 7.68 (m, 2H); 7.73 (AB sys, 2H, J=8.8 Hz); 7.78 (AB sys, 2H, J=8.8 Hz); 9.01 (s, 1H) (DMSO-d6)
48		H	H	H	H	H	H	3		59-61		1.20-1.56 (m, 6H); 1.89 (m, 2H); 2.12-2.50 (m, 6H); 3.26-3.47 (m, 4H); 4.16 (t, 2H, J=6.2 Hz); 6.40 (d, 1H, J=2.3 Hz); 7.13 (d, 1H, J=8.6 Hz); 7.24 (t, 1H, J=7.5 Hz); 7.34-7.50 (m, 6H); 7.64 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.76 (m, 1H); 7.87 (d, 1H, J=8.2 Hz); 9.66 (s, 1H) (DMSO-d6)
49		H	H	H	H	H	H	3		64-66		1.20-1.58 (m, 6H); 1.90 (m, 2H); 2.20-2.55 (m, 6H); 4.09 (t, 2H, J=6.4 Hz); 6.33 (s, 1H); 6.84 (dd, 1H, J=8.4 Hz); 6.96-7.02 (m, 2H); 7.04 (d, 2H, J=7.9 Hz); 7.17-7.24 (m, 2H); 7.32 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.64 (d, 2H, J=8.6 Hz); 9.79 (s, 1H) (DMSO-d6)

70

190

Ej	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	A	p f °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz),δ(disolvente)
50		H	H	H	H	H	H	3		58-58		1,35(m, 2H), 1,46(m, 4H), 1,83(m, 2H), 2,10(m, 2H), 2,24(m, 4H), 4,11(t, 2H, J=8,4 Hz), 6,36(d, 1H, J=2,8 Hz), 6,78(dd, 1H, J=8,8, J=1,8 Hz), 7,22(d, 1H, J=1,90 Hz), 7,33(d, 1H, J=2,9 Hz), 7,37(d, 1H, J=8,8 Hz), 7,58(d, 2H, J=8,6 Hz), 7,89(t, 1H, J=1,9 Hz), 9,99(s, 1H) (DMSO-d6)
51		H	H	H	H	H	H	3		70-72		1,38(m, 2H), 1,52(m, 4H), 1,91(m, 2H), 2,24(m, 2H), 2,37(m, 4H), 4,10(t, 2H, J=8,6 Hz), 6,42(d, 1H, J=2,5 Hz), 6,89(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,32(s, 1H), 7,37(d, 1H, J=2,8 Hz), 7,43(d, 1H, J=8,6 Hz), 7,48(s, 1H) (DMSO-d6)
52		H	H	H	H	H	H	3		82-88		1,13-1,70(m, 6H), 2,00(m, 2H), 2,68(m, 2H), 2,84(m, 2H), 3,26(m, 2H), 4,05(m, 2H), 6,22(d, 1H, J=3,1 Hz), 6,71(m, 1H), 7,10-7,18(m, 3H), 7,52-7,53(m, 2H), 7,72(m, 1H), 8,16(d, 1H, J=7,3 Hz), 8,37(d, 1H, J=8,5 Hz), 8,77(d, 1H, J=8,5 Hz), 8,97(bs, 1H), 10,23(bs, 1H) (DMSO-d6 + TFA)

71

199

194

Datos farmacéuticos:

La unión de los nuevos compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib) y (Ic) 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	K _i (nM)
3	94,2
4	112,4
11	1,89
12	104,6
13	82,5
20	84,8

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

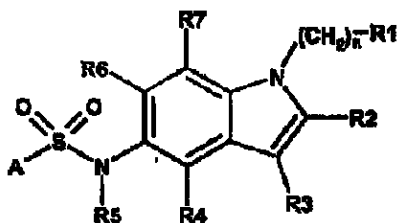
A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

Ejemplo de fórmula por comprimido:

Ejemplo 1	5 mg
20 Lactosa	60 mg
Celulosa cristalina	25 mg
Povidona K 90	5 mg
Almidón pregelatinizado	3 mg
Dióxido de sílice coloidal	1 mg
25 Estearato de magnesio	1 mg
Peso total por comprimido	100 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la que

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^6 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,

- 15 R^5 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,

- 20 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 , 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

- 25 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 que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o insaturado,

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

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

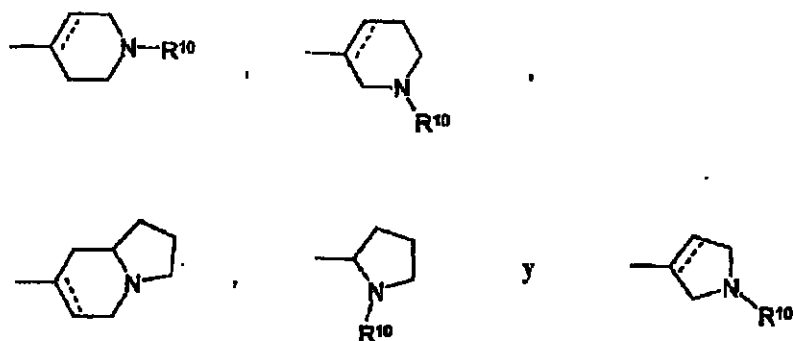
y

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

- opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, 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 puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual los anillos tienen 5 ó 6 miembros,

preferiblemente R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ 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 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 .

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_{1-2}

4. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^5 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,

preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 .

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

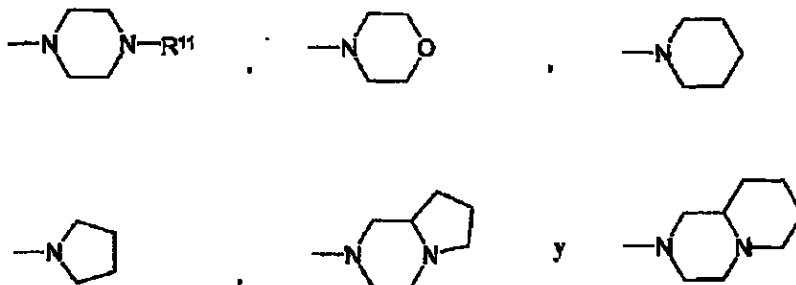
o

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

1982

6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

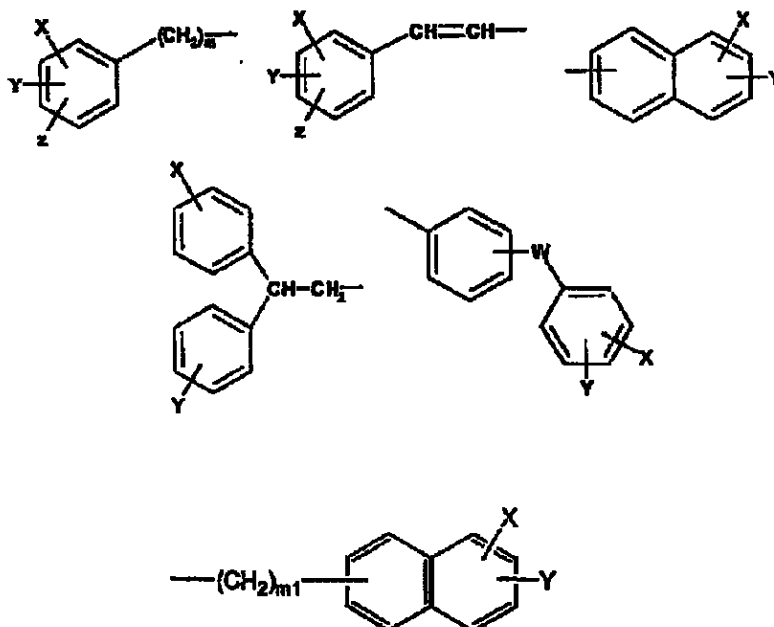
5 R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en



en el que R^{11} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 .

7. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado
 10 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
 15 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, nitro, acetilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical -NR¹²R¹³,
 5 en el que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴,
 10 en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4
 m1 es 1 ó 2.

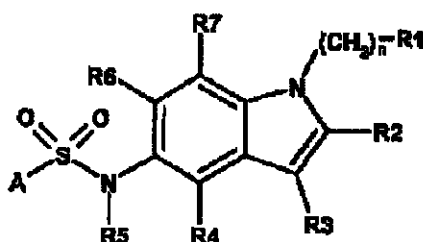
8. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 elegido del grupo que consiste en

- 15 [16] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-2-sulfonamida,
- [17] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- [18] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [28] N-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
- 20 [43] 5-cloro-3-metil-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

2008

- [44] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-2-sulfonamida,
 [45] N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida
 [46] 6-cloro-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
 5 [47] 4-fenil-N-[1-(3-(piperidin-1-il)-propil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida,
 [48] 2-(naft-1-il)-N-[1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il]etanosulfonamida,
 [49] 4-fenoxi-N-[1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida,
 [50] 3,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)bencenosulfonilamida,
 [51] 4,5-dicloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)tiofeno-2-sulfonamida, y
 10 [52] 5-cloro-N-(1-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)naftaleno-1-sulfonamida,
 opcionalmente en forma de sus sales correspondientes, o de sus solvatos correspondientes.

9. Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ib)



(Ib)

en la que

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹,

R², R³, R⁴, R⁶ 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 heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

R⁵ 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 C₁-C₄, 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, alquenileo o alquinileo 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 diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal de los mismos, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente de los mismos, o un solvato correspondiente de los mismos.

10. Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquénilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

15 más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_{1-2} .

11. Compuesto según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque R^5 es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquénilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente que R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente que R^5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_{1-2} .

25 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,

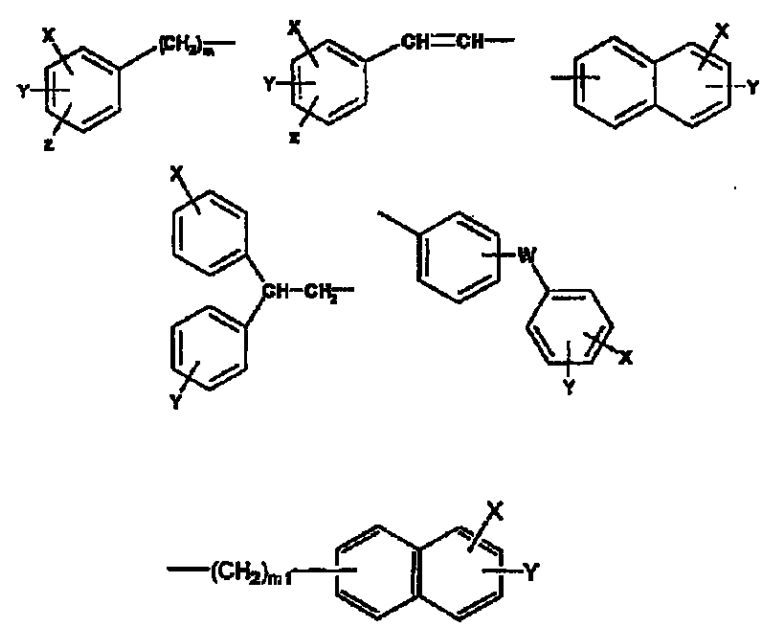
preferiblemente R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_{1-2} ,

30 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 puede(n) unirse a través de un grupo alquilenos C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquénileno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o

2028

un grupo alquilileno C₂-C₆ 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, nitro, acetilo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ 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-C₆ 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-C₆ 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

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

- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]naftaleno-1-sulfonamida,
[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloronaftaleno-1 sulfonamida,
[5] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]bencenosulfonamida,
[6] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]quinolina-8-sulfonamida,
5 [7] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fenoxibencenosulfonamida,
[8] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-metilbencenosulfonamida,
[9] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-clorotiofeno-2-sulfonamida,
[10] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]benzo-[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonamida,
[11] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-
10 sulfonamida,
[12] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3,5-diclorobencenosulfonamida,
[13] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3-bromobencenosulfonamida,
[14] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-3-nitrobencenosulfonamida,
[15] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-1-fenilmetanosulfonamida,
15 [19] *trans*-N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-2-feniletenosulfonamida,
[20] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamida,
[21] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-acetilbencenosulfonamida,
[22] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-bromobencenosulfonamida,
[23] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-metoxibencenosulfonamida,
20 [24] N-[3-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-
sulfonamida,
[25] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-nitrobencenosulfonamida,
[26] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-5-il]-4-fluorobencenosulfonamida,
[27] N-[1-(2-dietilaminoetil)-1H-indol-5-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,
25 [29] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida,
[30] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida,
[31] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida,
[32] 5-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-3-metilbenzo[b]tiofeno-
2-sulfonamida,
30 [33] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-2-sulfonamida,
[34] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-naftaleno-1-sulfonamida,
[35] 6-cloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-
sulfonamida,
[36] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenilbencenosulfonamida
35 [37] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-2-(naft-1-il)-etanosulfonamida,

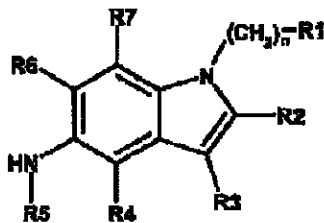
- [38] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)-4-fenoxi-bencenosulfonamida,
 [39] 3,5-dicloro-N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)bencenosulfonamida,
 [40] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-2-metil-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida,
 [41] N-(1-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida, y
 5 [42] N-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)benzo[b]tiofeno-3-sulfonamida,
 opcionalmente en forma de sus sales correspondientes y sus solvatos correspondientes.

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)

en la que A tiene la significación según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y X es un grupo saliente aceptable incluyendo un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro, se hace reaccionar con al menos un 5-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



(III)

en la que R¹-R⁷ y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-14 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-R⁴, R⁶-R⁷, n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y R⁵ representa 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-R⁴, R⁶-R⁷, n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1-14, y R⁵

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, que consiste en hacer 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 al menos 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)

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.

2967

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

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.



25 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 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.

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.

2073

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.

5 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.

10 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.

15 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.

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.

20 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.

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.

25 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.

30 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.

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).

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.

5 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.

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.

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

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

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

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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

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.

25 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.

30 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).

211

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.

5 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.





212

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.



PATENT COOPERATION TREATY

213
6/12

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

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

RECIBIDO

04 III 2005

CLARKE MODET & C.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

30.06.2005

Applicant's or agent's file reference
P-INCI-X-04-0274

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2004/008511

International filing date (day/month/year)
29.07.2004

Priority date (day/month/year)
30.07.2003

Applicant

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hutterer, G

Tel. +49 89 2399-8066



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P-INCI-X-04-0274	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/EP2004/008511	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, C07D409/12, 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 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of 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 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 28.02.2005	Date of completion of this report 30.06.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2004/008511

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

1-92 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."

216 23

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008511

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	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-73
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-73
	No: Claims	



2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet



2128

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

International application No.

PCT/EP2004/008511

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/042175 A (ESTEVE LABOR DR) 22 May 2003 (2003-05-22)
D2: EP-A-0 815 861 (HOFFMANN LA ROCHE) 7 January 1998 (1998-01-07)
D3: WO 02/060871 A (FLAUGH MICHAEL EDWARD ; GILLIG JAMES RONALD (US); HEINZ LAWRENCE JOSEP) 8 August 2002 (2002-08-08)
D4: US-A-3 472 870 (GOULD BARBARA E ET AL) 14 October 1969 (1969-10-14)
D5: EP-A-0 471 609 (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 February 1992 (1992-02-19)

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

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

The present compounds(see Claims 1 and 9) differ from the D1 compounds on the account of the present R1 substituent, from the D2 compounds on the account of position 5 of substitution with sulfonamide moiety on the indole ring (instead of the 4-th position for the D2 compounds), from the D3 compounds on the account of the sulfonamide moiety (see Claim 1), from the D4 and D5 compounds on the account of the A substituent of the sulfonamide function (which in the present case should contain a (hetero)aromatic ring and for the D4-D5 compounds is an alkyl or alkenyl 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 5-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 difference between the present compounds and the compounds disclosed by D1 is the position of substitution with the $-(CH_2)_n-R_1$ moiety on the indole ring which is not in the first position (as for the present case) but in the 3-rd position of the indole ring for the D1 compounds (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 to treat diseases modulated through the 5-HT-6 receptor, for the following reasons:

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

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

Having regard that the present compounds differ from D1 compounds only through the position of the substitution with R_1 substituent on the indole ring, and that the D3 discloses 5-HT-6 ligands which bear on the nitrogen of the indole ring the same substituents as in the present case, the skilled person would have combined the teaching of D3 with the teaching of D1 in order to solve the above-mentioned problem.

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.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

2198

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ET0022PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/008511	International filing date (day/month/year) 29/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/07/2003
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 5 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-5 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008511

770

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 0 815 861 A (HOFFMANN LA ROCHE) 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

12 November 2004

Date of mailing of the international search report

22/11/2004

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Gavrillu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008511

221

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	EP 0 471 609 A (SANOFI SA ; SANOFI PHARMA N V SA (BE)) 19 February 1992 (1992-02-19) claims; examples 93,95,99,100 ✓	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008511

222

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 0815861	A	07-01-1998	EP 0815861 A1 AT 205714 T AU 694696 B2 AU 2841697 A BR 9703788 A CA 2209018 A1 CN 1170574 A ,B CZ 9702002 A3 DE 59704640 D1 DK 815861 T3 ES 2163071 T3 HK 1007865 A3 HK 1007865 A1 HR 970349 A1 HU 9701096 A2 IL 121141 A JP 3032176 B2 JP 10067734 A KR 260480 B1 MA 24237 A1 NO 972983 A NZ 328146 A PL 320822 A1 PT 815861 T RU 2192257 C2 SG 77139 A1 TR 9700550 A2 TW 502013 B US 6030976 A US 5932599 A US 5939451 A ZA 9705561 A	07-01-1998 15-10-2001 23-07-1998 22-01-1998 17-11-1998 28-12-1997 21-01-1998 14-01-1998 25-10-2001 21-01-2002 16-01-2002 30-04-1999 03-05-2002 30-04-1998 01-02-1999 23-12-2001 10-04-2000 10-03-1998 01-07-2000 31-12-1997 29-12-1997 28-10-1999 05-01-1998 28-02-2002 10-11-2002 19-12-2000 21-01-1998 11-09-2002 29-02-2000 03-08-1999 17-08-1999 29-12-1997
WO 02060871	A	08-08-2002	BR 0206595 A CA 2433351 A1 CN 1489591 T EP 1377580 A2 JP 2004526699 T WO 02060871 A2 US 2004102481 A1	13-07-2004 08-08-2002 14-04-2004 07-01-2004 02-09-2004 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
EP 0471609	A	19-02-1992	FR 2665444 A1 AT 145645 T AU 648569 B2 AU 8142891 A BR 9103354 A CA 2047773 A1	07-02-1992 15-12-1996 28-04-1994 13-02-1992 05-05-1992 07-02-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008511

223

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0471609	A	CS 9102427 A3	18-03-1992
		DE 69123304 D1	09-01-1997
		DE 69123304 T2	12-06-1997
		DK 471609 T3	26-05-1997
		EP 0471609 A1	19-02-1992
		ES 2096639 T3	16-03-1997
		FI 913704 A	07-02-1992
		GR 3022593 T3	31-05-1997
		HK 1000108 A1	28-11-1997
		HU 62280 A2	28-04-1993
		HU 9500633 A3	28-12-1995
		IE 912595 A1	12-02-1992
		IL 98991 A	08-12-1995
		JP 2795759 B2	10-09-1998
		JP 4316554 A	06-11-1992
		KR 190673 B1	01-06-1999
		MA 22249 A1	01-04-1992
		NO 913033 A ,B,	07-02-1992
		NZ 239232 A	26-10-1993
		OA 9513 A	15-11-1992
		PL 291334 A1	19-10-1992
		PT 98576 A ,B	30-06-1992
		SG 49205 A1	18-05-1998
		SK 283527 B6	11-09-2003
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993

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) ET0022PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

Indol-5-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.
+34-934466058Facsimile No.
+34-934501611

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ESState (that is, country) of residence:
ESThis 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 4º 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:
ESState (that is, country) of residence:
ESThis 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)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

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.)

CODONY SOLER, Xavier
C/Lepanto 71-77 2° 1a
E-08301 Mataro (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

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.)

DORDAL ZUERAS, Alberto
C/Maladeta 26, 3° 3a
E-08016 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

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.)

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:

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: (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.)

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:

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

(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.)

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)	P200301805	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	:

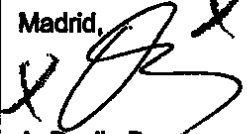
227

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	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):	Number of items
(a) in paper form, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) : 4	2. ☐ original separate power of attorney	
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 92	3. ☐ original general power of attorney	
claims : 26	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any:	1
abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	
drawings :	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	
Sub-total number of sheets : 123	7. ☐ translation of international application into (language):	
sequence listing :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto :	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) :	
Total number of sheets : 123	(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 :	
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :	
(i) ☐ sequence listing	10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) :	
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(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) :	
(i) ☐ sequence listing	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :	
(ii) ☐ tables related thereto	11. ☐ other (specify):	
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)		

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

A. Davila Baz

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
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):	
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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06087745 00000000 Folios: 233
Fecha (AMD): 2006-01-27 17:42:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE TRAMITE

	USUARIO	FOYOCADERS
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 grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
Enero 27 de 2006

235
229

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

p 749

REFERENCIA	Radicación No.	6 7745
	Solicitud internacional	EP2004/008511
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3356

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 Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos