

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

① F

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-7762

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Derivados de 7-indolilsulfonamidas, su preparación y su uso como moduladores de S-HT-6

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG1K 31/4045, C07D 209/08, AG1K31/18, C07D409/12, S13/04, AG1K31/429, AG1R31/04

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

DOMICILIO Barcelona, España

74. APODERADO Dra. Maria Rodriguez d'Alenon

22. BOGOTÁ, D. C., Envío 27/06

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) SOLICITANTE
(71)

Nombre: LABORATORIOS DEL DR.
ESTEVE S.A.

Dirección: Avenida Mare de Deu 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
O 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 4º 1a, E-08021 Barcelona,
España; 2. C/Lepanto 71-77 2º 1a, E-08016 Barcelona, España;
3. C/Maladeta 26, 3º 3 a, E-08016 Barcelona, España

Nacionalidad o Domicilio: Todos lo anteriores, Españoles

5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008513 Fecha: Julio 29, 2004

Publicación Internacional No WO2005/013979 A1 Fecha: Febrero 17, 2005

6) Título (54) DERIVADOS DE 7-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 31/18

8) PRIORIDAD

33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

SI ☒ NO ☐

ESPAÑA

JULIO 30, 2003

P200301808

9) Comprobante de pago N°. 06-6,526 Fecha: Enero 25, 2006

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

10)

ANEXOS

- ☒ 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

7740 3 m

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06087762 00000000 Folios: 172
Fecha (AMD): 2006-01-27 17:47:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 6,526
FECHA : ENERO 25 DE 2006

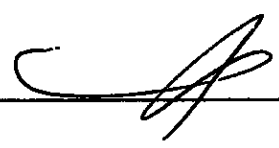
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET 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		TRANITES 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. _____

COLOMBIA

Carrera 11 n° 93-43, Of 404 Bogotá Colombia Tel (57 1) 6350813 Fax (57 1) 6350824 Email clarkemodet@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No 41 654 882 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 le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enfeñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, 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 desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía, en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistirse, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistirse 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 hubieren

Dado y firmado en

a los

días de

Granted and signed at Barcelona

on this day of 31 ENE. 2005 of 2005

Firma y Signatura

José María RAFOLS FERRER
Attorney

POWER OF ATTORNEY

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

Laboratorios del Dr Esteve S A

an organization existing under the laws of

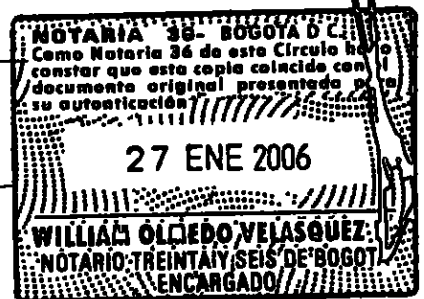
SPAIN

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

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No 41 654 882 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 -----

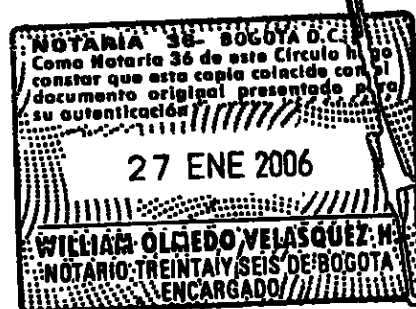
0,15
SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

0,05
FEB 2005

0,10
FEB 2005



0063326390





5Y0174010

10/2004

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

1 Pais ESPAÑA

El presente documento público

2 ha sido firmado por D. Tomás Giménez Duart-----

3. Actuando en calidad de Notario, en legitimación de firma--
de D José María Ràfols Ferrer, puesta al pie de un Poder,
en representación de "LABORATORIOS DEL DR ESTEVE, S A ", -
libro indicador n° 131, de fecha 31 de enero de 2005 ----

4. Se halla sellado/timbrado con el de su Notaría

C E R T I F I C A D O

5. En BARCELONA

6. El 01 de Febrero de 2005

7. Por DON RAFAEL MARTÍNEZ DIE, Secretario.

8 Con el N° -6155-

9. Sello/timbre.

10 Firma.

0,15
€ SELLO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES



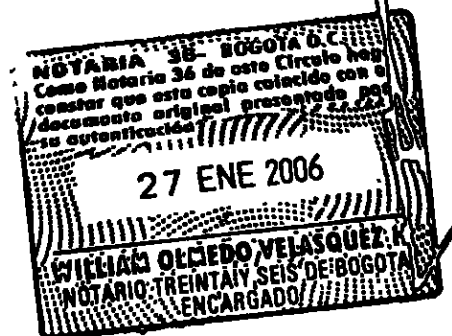
IN IT PRIUS FIDE

A33488059

FE PUBLICA
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 2005/013979 A1

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

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/008513

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: P200301808 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, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

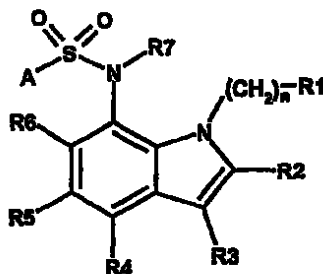
(72) Inventors; and

(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-7 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 AS MODULATORS

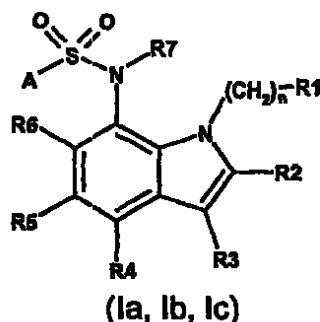


(Ia, Ib, Ic)

(57) Abstract: The present invention refers to new sulfonamide derivatives, of general formula (Ia, Ib, Ic), optionally in form of one of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, their racemate, or in form of a mixture of at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or their 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-7 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT₆ AS MODULATORS

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



10 optionally in form of one of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, their racemate, or in form of a mixture of at least two of their stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or their salts, preferably the corresponding, physiologically acceptable salts, or corresponding solvates; to the processes for their preparation, to their
15 application 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

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; 5 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 10 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 15 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 20 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 25 migraines.

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

Eating disorders, particularly obesity, are a serious and increasingly 30 frequent threat for the health of humans from all age groups, since they increase the risk of developing other serious and even mortal diseases, preferably diabetes and coronary artery diseases.

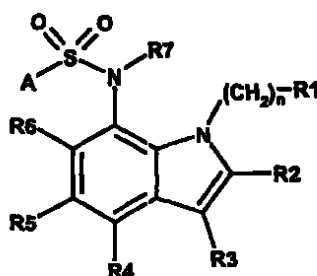
Therefore, an object of the present invention was to provide new compounds, particularly suitable as active substances in medicaments, preferably in medicaments for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) 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-7-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 preparing 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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease,

Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or Infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans. The compounds are also particularly suitable for the preparation of a medicament for cognitive enhancement.

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



(Ia),

wherein

R¹ is 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 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,

R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, 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^7 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, represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

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

or

R^8 and R^9 together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one 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,

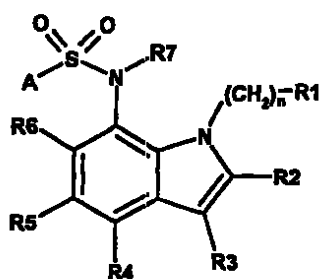
n is 0, 1, 2, 3 or 4;

12/8

-6-

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.

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



(Ib)

wherein

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , 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^7 represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

-7-

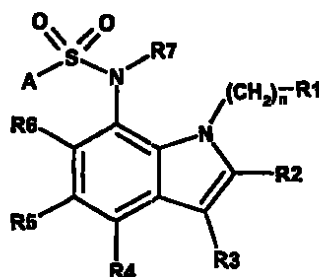
R^8 and R^9 , identical or different, represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic C_{1-4} radical,

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

10 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
15 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

25

-8-

R¹ is 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 which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic
5 cycloaliphatic ring system which may optionally contain at least one heteroatom as a ring member,

R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, identical or different, each represent hydrogen, halogen, nitro, alkoxy, cyano, a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at
10 least mono-substituted aliphatic radical, or an optionally at least mono-substituted phenyl radical or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

R⁷ represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched,
15 optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

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

or

R⁸ and R⁹ together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may
25 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,

30

15 ✓

-9-

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,

5

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

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

15

If R^1 is a saturated or unsaturated, optionally at least one heteroatom as a ring member containing cycloaliphatic radical, which is substituted by one or more substituents and/or is condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally at least one heteroatom as a ring member containing mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system, each of these substituents can, unless otherwise defined, preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C_1 - C_6 alkyl, linear or branched C_1 - C_6 alkoxy, linear or branched C_1 - C_6 perfluoroalkyl, linear or branched C_1 - C_6 perfluoroalkoxy and benzyl, more preferably chosen from the group consisting of linear or branched C_1 - C_6 alkyl and benzyl.

20

25

30

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

5

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.

10 If R^8 and R^9 together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted heterocyclic ring, which may contain at least one further heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted, optionally one heteroatom as a ring member containing mono- or
15 bicyclic ring system, each one of these substituents can, unless otherwise defined, preferably be chosen from the group consisting of hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C_1-C_6 alkyl, linear or branched C_1-C_6 alkoxy, linear or branched C_1-C_6 perfluoroalkyl, linear or branched C_1-C_6 perfluoroalkoxy and benzyl, more preferably from the group consisting of linear
20 or branched C_1-C_6 alkyl and benzyl.

If the heterocyclic ring contains one or more additional heteroatoms, and/or if one or both mono- or bicyclic rings contain one or more additional heteroatoms, these heteroatoms can, independently from one another,
25 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
30 heteroatoms chosen from the above mentioned group.

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

If one or more of the rings of a mono- or polycyclic aromatic ring system contain one or more heteroatoms, these heteroatoms – like the heteroatoms of the previously mentioned 5- to 6-membered heteroaryl – can 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 the substituents may be preferably 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 an NR¹²R¹³ radical, wherein R¹² and R¹³, identical or different, are hydrogen or 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 can 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 can 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
5 R¹² and R¹³, identical or different, each represent hydrogen or linear or branched C₁-C₆ alkyl.

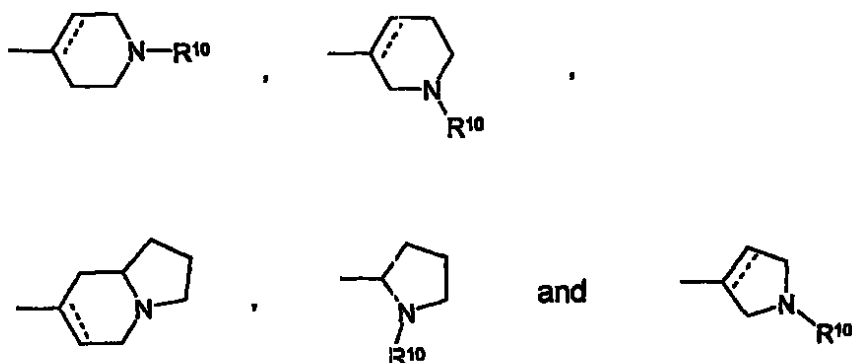
If one or more of the substituents R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ represents an alkoxy radical, said radical may have 1 to 6, preferably 1 to 3 carbon atoms.

10

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.

15 Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein R¹ represents a -NR⁸R⁹ 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 R¹ represents an -NR⁸R⁹ radical or a radical chosen from the
25 group consisting of



wherein, if present, the dotted line is an optional chemical bond, and R¹⁰ is hydrogen, a linear or branched C₁-C₆ alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a C₁-C₂ alkyl radical and R²-R⁹, A and n are defined as above.

5

Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, identical or different, each represent 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 or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkynyl radical,

10

more preferably R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted, C₁-C₆ alkyl radical,

15

even more preferably R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen or a C₁-C₂ alkyl radical and R¹, R⁷-R⁹, A and n are defined as above.

20

Sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are also preferred, wherein R⁷ 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 or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkynyl radical,

more preferably R^7 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_8 alkyl radical,

even more preferably R^7 represents hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical and R^1 - R^6 , R^8 , R^9 , A and n are defined as above.

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

with the proviso that R^8 and R^9 do not represent hydrogen at the same time, and if one of them, R^8 or 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

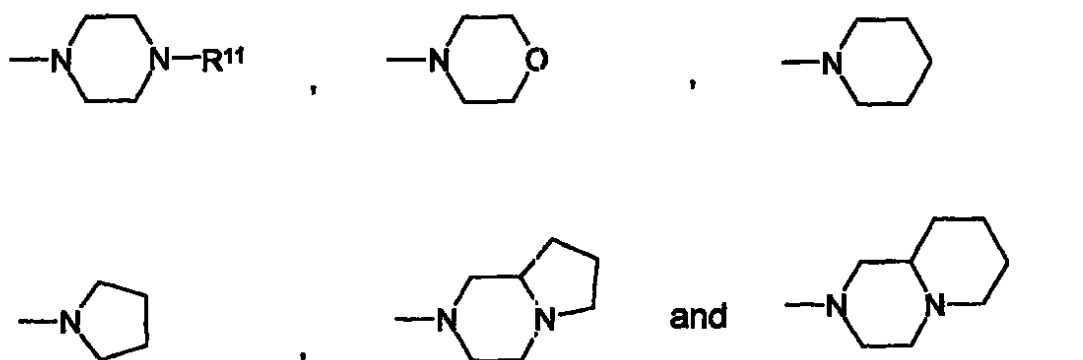
R^8 and R^9 , together with the bridging nitrogen atom form a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring, which may contain at least one additional heteroatom as a ring member and/or which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally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

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,

with the proviso that R^8 and R^9 do not represent hydrogen at the same time, and if one of them, R^8 or 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 radical chosen from the group consisting of



wherein R^{11} , if present, 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^1 - R^7 , A and n are defined as above.

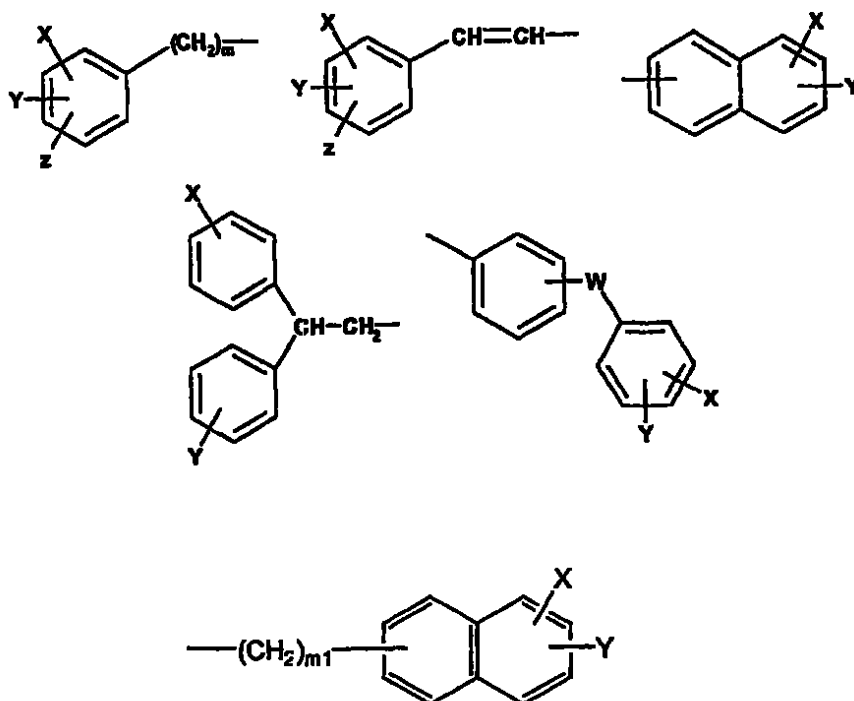
15

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

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,

- 5 or a radical chosen from the group consisting of



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

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

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

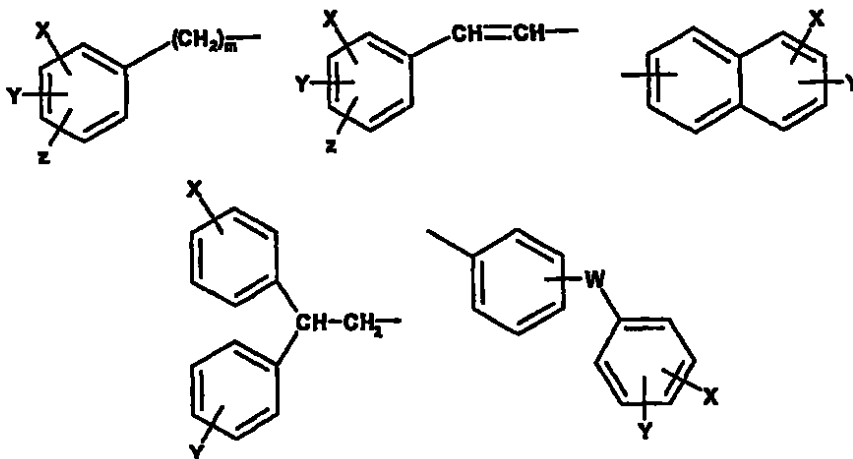
wherein R^{14} is hydrogen or a linear or branched C_1 - C_8 alkyl,

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

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

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

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_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 -

F₂
24

NR¹²R¹³ radical,

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

5

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,

10

and

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

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

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

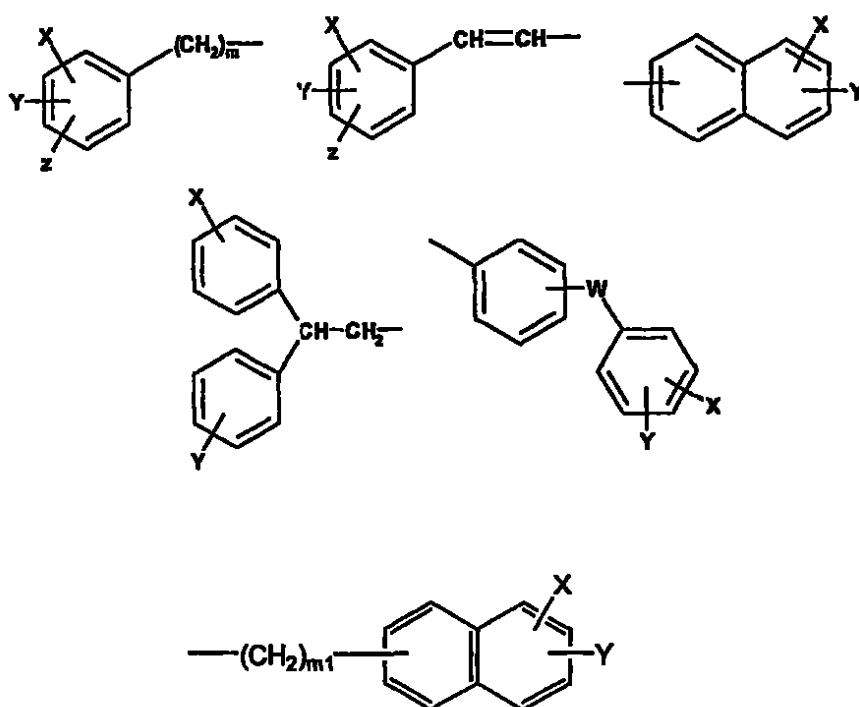
wherein A a heteroaryl radical selected from the group consisting of

benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2

20

or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl and phenyl and/or which may be bonded via a C₁₋₂ alkylene group,

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,
 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^9 and n are defined as above.

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ia) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; preferably n is 1 or 2; more preferably n is 2 and R¹ to R⁹ and A are defined as above.

- 5 The most preferred compounds general formula (Ia) are selected from the group consisting of

[5] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)-benzo[b]thiophen-2-sulfonamide,

10

[6] N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)naphthalene-1-sulfonamide,

[7] 6-chloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide and

15

[8] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)ethansulfonamide

and their corresponding salts and solvates.

20

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, identical or different, each represent hydrogen, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₁-C₆ alkyl radical, a linear or branched C₁-C₆ alkoxy radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C₂-C₆ alkynyl radical,

25

more preferably R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶, identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted,

30

C₁-C₆ alkyl radical,

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

5 Sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^7 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,

10 more preferably R^7 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical,

even more preferably R^7 represents hydrogen or a C_1 - C_2 alkyl radical and R^1 - R^6 , R^8 , R^9 , A and n are defined as above.

15

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are also preferred, wherein R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, , optionally at least mono-substituted C_1 - C_4 alkyl radical and R^1 - R^7 , A and n are defined as above.

20

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

25

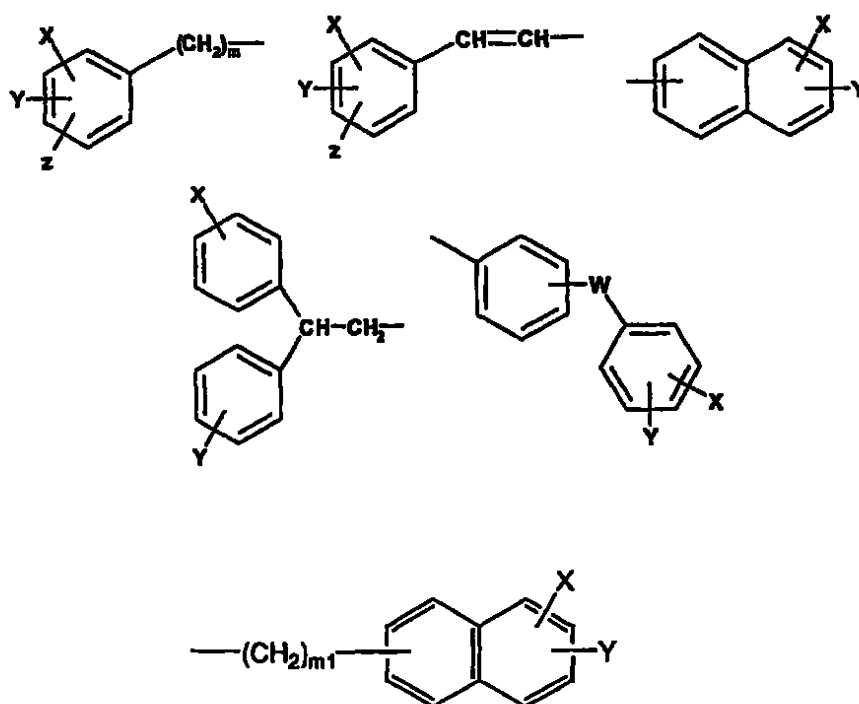
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkylene 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,

30

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

5

or a radical chosen from the group consisting of



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

15

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

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

29

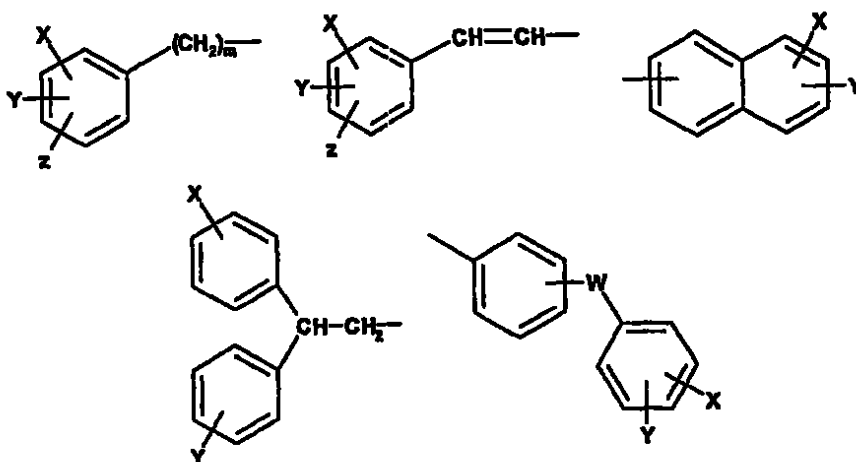
wherein R^{14} is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl,

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

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

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (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 -

30

NR¹²R¹³ radical,

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

5

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,

10

and

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

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

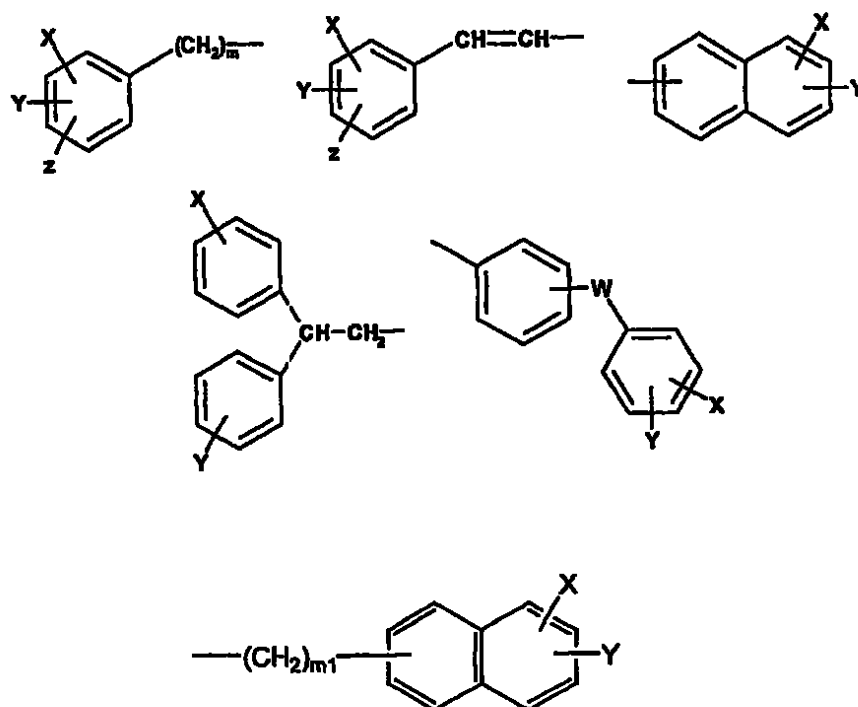
Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred,

wherein A a heteroaryl radical selected from the group consisting of

benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be substituted by 1, 2

20 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl and phenyl and/or which may be bonded via a C₁₋₂ alkylene group,

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,
 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.

32

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ib) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; preferably n is 1 or 2; more preferably n is 2 and R¹ to R⁹ and A are defined as above.

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

[1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

10 [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

[3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide and

15 [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

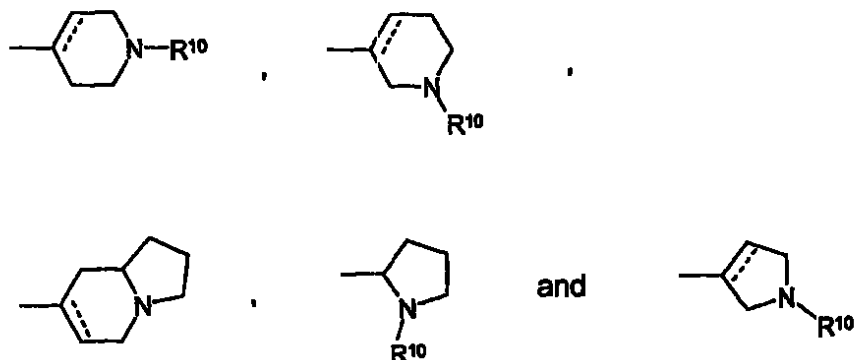
and their corresponding salts and solvates.

20

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein R¹ represents a -NR⁸R⁹ 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

25 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,

30 more preferably R¹ represents an -NR⁸R⁹ radical or a radical chosen from the group consisting of



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

5

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , 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,

10

more preferably R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted, C_1-C_6 alkyl radical,

15

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

20

Sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R^7 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,

34

more preferably R^7 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

even more preferably R^7 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical and R^1 -

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

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are also preferred, wherein R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen, a linear or

10 branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_{10} alkyl radical, a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_{10} alkenyl radical or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_{10} alkynyl radical,

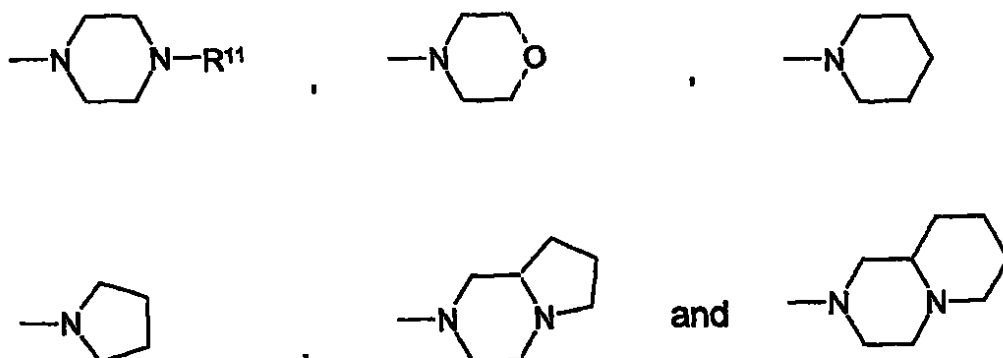
or

15 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
20 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.

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

or

30 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_6 alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a C_1 - C_2 alkyl radical, and R^1 , R^7 , A and n are defined as above.

5

Furthermore, sulfonamide derivatives of general formula (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_6 alkylene group, an optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C_2 - C_6 alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

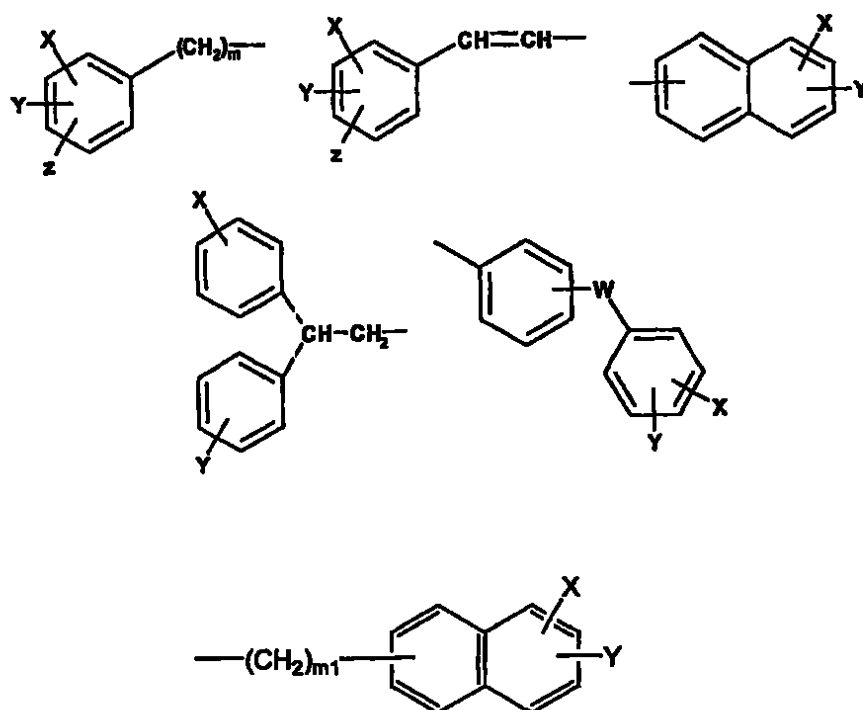
10

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

15

or a radical chosen from the group consisting of

-30-



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical
 5 selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine,
 linear or branched C₁-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,

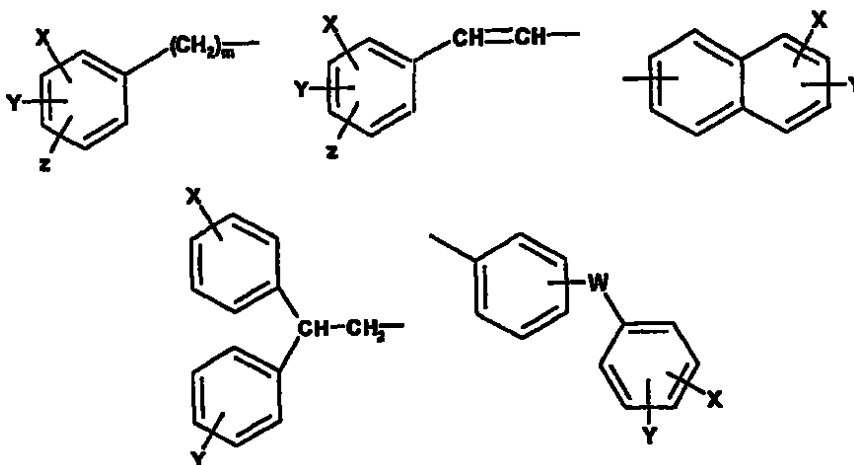
15

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

-32-

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

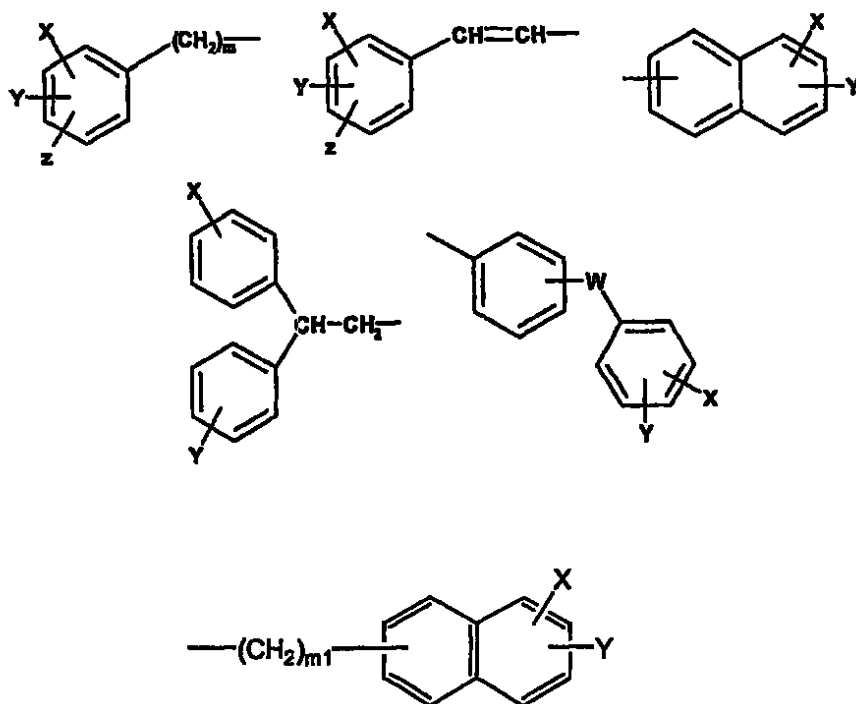
and

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

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

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

or a radical chosen from the group consisting of



20

39

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

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

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

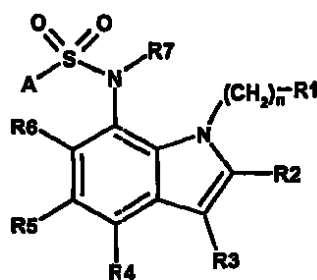
wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ alkyl,

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

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

Furthermore sulfonamide derivatives of general formula (Ic) are preferred, wherein n is 0, 1, 2, 3 or 4; preferably n is 1 or 2; more preferably n is 2 and R¹ to R⁹ and A are defined as above.

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



(Ic),

2/3
40

wherein

R¹ is a -NR⁸R⁹ radical,

5

R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ each represent hydrogen,

R⁷ represents hydrogen,

10 R⁸ and R⁹, identical or different, each represent methyl, ethyl, n-propyl or isopropyl, more preferably methyl,

or

15 R⁸ and R⁹ together with the bridging nitrogen atom form a 5- or 6-membered heterocyclic ring, more preferably form a pyrrolidine or piperidine ring,

A represents an aryl or heteroaryl radical selected from the group consisting of phenyl, naphthyl, benzo[b]thiophenyl and imidazo[2,1-b]thiazolyl which may be
20 substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from the group consisting of chlorine, methyl and phenyl and/or which may be bonded via a C₁₋₂ alkylene group,

and

25

n is 2;

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

fs
41

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

- 5
- [1] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,
- [2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,
- 10 [3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide and
- [4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide
- 15 [5] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)-benzo[b]thiophen-2-sulfonamide,
- [6] N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)naphthalene-1-sulfonamide,
- 20 [7] 6-chloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide and
- [8] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)ethansulfonamide

25

and their corresponding salts and solvates.

30

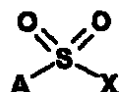
42 ✓

-36-

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 acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid or their derivatives, *p*-toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, camphorsulphonic acid, etc.

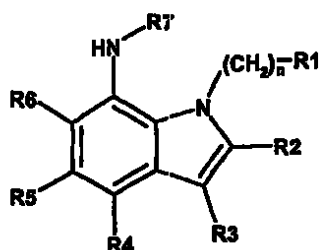
Below, the expression sulfonamide derivatives of general formula (I), to one or more compounds of general formula (Ia) and/or to one or more compounds of general formula (Ib) and/or to one or more compounds of general formula (Ic), respectively, and optionally in form of one of their stereoisomers, preferably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

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



(II)

wherein A has the previously mentioned meaning, and X is an acceptable leaving group, preferably an halogen atom, more preferably chlorine; reacts with at least one substituted 7-aminoindole of general formula (III)



(III)

wherein R^1 - R^7 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 general formula (I), which may be purified and/or isolated via 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-ethyldiisopropylamine or pyridine.

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

44

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

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

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

Another aspect of the present invention consists in a process for preparing the new sulfonamide derivatives of general formula (I), wherein R^1 - R^8 , R^8 , R^9 , n and A have the previously indicated meaning and R^7 is an alkyl
25 radical, preferably a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1 - C_6 alkyl radical by alkylation of a sulfonamide derivative of general formula (I), wherein R^1 - R^8 , R^8 , R^9 , n and A have the previously indicated meaning, and R^7 is a hydrogen atom, with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate.

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

45

-39-

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

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

15

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

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

46 B

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.

10 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.

15 During some of the synthetic sequences described in the preparation of the suitable reagents used, it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups in some of the molecules used. This may be carried out via the use of conventional protective groups preferably those described in the literature [Protective groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, 20 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.

25

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

30

47

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-7-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 or a corresponding solvate, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

This medicament is suitable for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-7-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 or a corresponding solvate, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

48

-42-

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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), 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.

25

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-7-yl sulfonamide derivative of general formula (Ib), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt or a corresponding solvate, and optionally one or more pharmaceutically acceptable adjuvants.

49

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

Another aspect of the present invention is a medicament comprising at least one indol-7-yl sulfonamide derivative of general formula (Ic), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt or a corresponding solvate, and optionally one or

50

more pharmaceutically acceptable adjuvants.

This medicament is suitable for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

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

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

51

-45-

appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ia), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt or a corresponding solvate, 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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) in humans and/or in animals,

26
52

-46-

preferably in mammals, more preferably in humans,

preferably for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome.

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 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 or a corresponding solvate, 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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder), 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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

Another aspect of the present invention is the use of at least one sulfonamide derivative of the previous general formula (Ic), optionally in the form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically acceptable salt thereof or a corresponding solvate thereof, for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation, for the prophylaxis and/or treatment of a disorder or disease related to food intake, preferably for the regulation of appetite, for the maintenance, increase or reduction of body weight, for the prophylaxis and/or treatment of obesity, bulimia, anorexia, cachexia or type II diabetes (non insulin dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or Multiple Sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder) and other disorders mediated by the 5-HT₆ serotonin receptor in humans and/or in animals, preferably in mammals, more preferably in humans.

36
54

The preparation of the corresponding pharmaceutical compositions as well as of the formulated medicaments may be carried out via conventional methods known in the prior art, for example, based on the indices of

5 "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

10 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

15 medicaments prepared according to the present invention, may, in addition to at least one sulfonamide derivative of general formula (I), optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate, or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a corresponding physiologically

20 acceptable salt or a corresponding solvate, comprise other conventional auxiliary substances known in the prior art, preferably excipients, fillers, solvents, diluents, dyes, coating agents, matrix forming agents and/or binders.

As the skilled persons in the art also knows, the choice of the auxiliary

25 substances and the amounts thereof depend on the intended administration route, for example, rectal, intravenous, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, oral, buccal or topical.

Medicaments suitable for oral administration are, for example, tablets,

30 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.

SK
SS

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

5

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

10

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

25

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.

30

56

-50-

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

- 5 The 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.

○

○

Pharmaceutical Methods:**BINDING TO THE 5HT₆ SEROTONIN RECEPTOR**

5

HEK-293 cell membranes expressing the recombinant human 5HT₆ 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. Cralgo, 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% polyethyleneimine 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].

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

58

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.

5/6
59**Examples:**

**Example 1.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-
5 naphthalene-1-sulfonamide.**

149.5 mg (0.66 mMol) of naphthalene-1-sulfonyl chloride were added to a
solution of 122 mg (0.6 mMol) of 7-amino-3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole in
2 ml of dimethylformamide and 116 mg of N-ethyl-diisopropylamine. The
10 reaction mixture was stirred at the room temperature for 20 hours. Then it was
evaporated to dryness, slightly alkalized with sodium bicarbonate solution and
extracted with chloroform. The organic phase was repeatedly washed with
water and saturated solution of sodium bicarbonate, it was separated and dried
with anhydrous sodium sulfate. The organic solution was evaporated to dryness
15 and the resulting solid was purified by chromatography, obtaining 120 mg (51%)
of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-naphthalene-1-sulfonamide as a
solid cream.

**Example 2.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-5-
20 chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonamide**

80 mg (30%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6
mMol) of 7-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 166 mg (0.66 mMol)
of 5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophene-2-sulfonyl chloride, via the process
25 described in the Example 1, as a yellowish solid.

60

-54-

Example 3.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide

27 mg (11%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6
5 mMol) of 7-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 167 mg (0.66 mMol)
of 4-phenylbenzene sulfonyl chloride, via the process described in the Example
1, as a solid cream.

Example 4.- Preparation of N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

69 mg (27%) of the mentioned compound were obtained from 122 mg (0.6
mMol) of 7-amino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole and 170 mg (0.66 mMol)
of 6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride, via the process described
15 in the Example 1, as a solid cream.

Example 5.- Preparation of 5-chloro-3-methyl-N-(1-(2-(pyrrolidiny)ethyl)-1H-indol-7-yl)-benzo[b]thiophen-2-sulfonamide

146 mg (51%) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
mMol) of 7-amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indole and 186 mg (0.66 mMol)
of 5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfonyl chloride via the process
described in Example 1, as a solid.

Example 6.- Preparation of N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)naphthalene-1-sulfonamide

120 mg (48 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
mMol) of 7-amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indole and 150 mg (0.66 mMol)
30 of naphthalene-1-sulfonyl chloride via the process described in Example 1, as a
solid.

1/6
61

-55-

Example 7. Preparation of 6-chloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

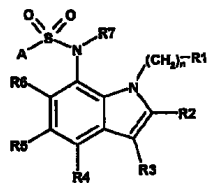
100 mg (37 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
5 mMol) of 7-amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-Indole and 170 mg (0.66 mMol) 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonyl chloride via the process described in Example 1, as a solid.

Example 8. Preparation of 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-
10 Indol-7-yl)ethansulfonamide

130 mg (49 %) of the mentioned compound were obtained from 137 mg (0.6
mMol) of 7-amino-1-(2-pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indole and 168 mg (0.66 mMol)
of 2-(naphth-1-yl)ethansulfonyl chloride via the process described in Example 1,
15 as a solid.

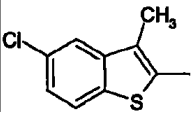
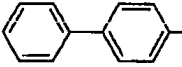
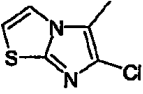
The yields are indicative and no added effort was made to improve them.

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

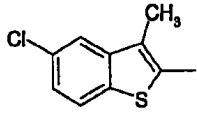
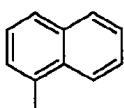
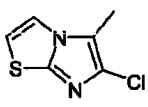
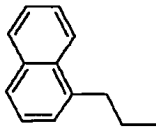


Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	A	m.p. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-NMR (300 MHz), δ (solvent)
1	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		54-58	3422, 3057, 2943, 1489, 1315, 1158, 1132, 772, 581.	2,42(s, 6H); 2,89(t, 2H, J=6,4 Hz); 4,88(t, 2H, J=6,4 Hz); 6,17(d, 1H, J=7,6 Hz); 6,44(d, 1H, J=3,1 Hz); 8,60(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,16(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,32(dd, 1H, J=7,9 Hz, J=0,9 Hz); 7,53(m, 1H); 7,63-7,67(m, 2H); 8,04-8,09(m, 2H); 8,17(d, 1H, J=8,4 Hz); 8,75(m, 1H), (CD ₃ OD)

76

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	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		57-65	3448, 2951, 1488, 1315, 1278, 1150, 1113, 1079, 861, 728, 648, 559.	2,40(s, 6H); 2,52(s, 3H); 3,08(t, 2H, J=5,7 Hz); 4,66(t, 2H, J=5,7 Hz), 6,36(d, 1H, 3,1 Hz); 6,70(m, 2H), 7,15(dd, 1H, J=7,0 Hz, J'= 1,7Hz); 7,24(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,49(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'= 2,0 Hz); 7,91(d, 1H, J=2,0 Hz); 8,00(d, 1H, J=8,8 Hz). (DMSO-d6)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		137-140	2943, 1481, 1332, 1316, 1168, 1096, 764, 729, 668, 581.	2,33(s, 6 H); 2,78(m, 2 H); 4,24(m, 2 H); 6,46(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,88(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,00(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,17(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,40-7,49(m, 4H); 7,58 (m , 2H); 7,64(AB sys, 2H, J=8,4 Hz), 7,86(AB sys, 2H, J=8,4 Hz). (CDCl ₃).
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		73-76	3448, 3110, 2928, 1485, 1459, 1316, 1270, 1238, 1182, 1124, 1091, 723, 622.	2,66(s, 6 H); 3,28(t, 2 H, J=5,4 Hz); 4,74(t, 2 H); 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,64-6,70(m, 2H); 7,01(dd, 1H, J=6,5 Hz, J=2,4 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,45(d, 1H, J=4,5 Hz); 7,89(d, 1H, J=4,5 Hz). (DMSO-d6)

67

5		H	H	H	H	H	H	2		82-85	1,87(m, 4H); 2,41(s, 3H); 3,02(m, 4H); 3,34(m, 2H); 4,70(m, 2H); 6,34(d, 1H, J=0,9 Hz); 6,62-6,80(m, 2H); 7,09(d, 1H, J=7,47 Hz); 7,21(s, 1H); 7,46(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,87(s, 1H); 7,97(d, 1H, J=8,6 Hz). (DMSO-d6)
6		H	H	H	H	H	H	2		196-199	1,79(m, 4H); 2,79(m, 4H); 3,18(m, 2H); 4,66(m, 2H); 6,30(d, 1H, J=8,3 Hz); 6,35(d, 1H, J=1,6 Hz); 6,60(m, 1H); 7,14(d, 1H, J=8,1 Hz); 7,25(m, 1H); 7,56(m, 1H); 7,60-7,74(m, 2H); 8,05(m, 2H); 8,16(d, 1H, J=8,2 Hz); 8,79(d, 1H, J=8,64 Hz). (DMSO-d6)
7		H	H	H	H	H	H	2		92-95	1,84(m, 2H); 1,98(m, 2H); 3,04(m, 2H); 3,58(m, 4H); 4,87(t, 2H, J=6,7 Hz); 6,15(d, 1H, J=7,8 Hz); 6,49(d, 1H, J=2,6 Hz); 6,73(t, 1H, J=7,6 Hz); 7,33-7,43(m, 3H, J=5,3 Hz); 7,46(d, 1H, J=7,9 Hz); 9,83(bs, 1H); 10,32(s, 1H). (DMSO-d6 + TFA)
8		H	H	H	H	H	H	2		46-49	1,69(m, 4H); 2,59(m, 4H); 2,90(m, 2H); 3,53(m, 4H); 4,65(t, 2H, J=6,2 Hz); 6,45(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,94(t, 1H, J=7,6 Hz); 7,05(m, 1H); 7,35(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,39-7,56(m, 5H); 7,83(d, 1H, J=7,6 Hz); 7,94(m, 2H). (DMSO-d6)

[Handwritten signature]

26
65

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 via known methods and comprise from 1 to 60% by weight of the medicament substance (compound of general formula I), and 40 to 99% by weight of the suitable pharmaceutical vehicle compatible with the active substance and the physical form of the composition used.

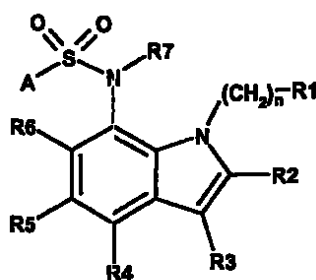
The formula of a tablet containing a product of the invention is provided by way of example:

Example of formula per tablet:

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

CLAIMS

1. A sulfonamide compound of general formula (Ia),



(Ia),

wherein

- 10 R^1 is 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 which may be condensed with a saturated or unsaturated, optionally at least mono-substituted mono- or bicyclic cycloaliphatic ring system which may optionally contain
- 15 at least one heteroatom as a ring member,

- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , 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
- 20 optionally at least mono-substituted phenyl radical or an optionally at least mono-substituted heteroaryl radical,

- R^7 represents hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted aliphatic radical,

25

6/6
6X

-61-

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

5

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

10

mono-substituted aliphatic radical with at least five carbon atoms,

or

15

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,

20

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

25

its rings,

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

30

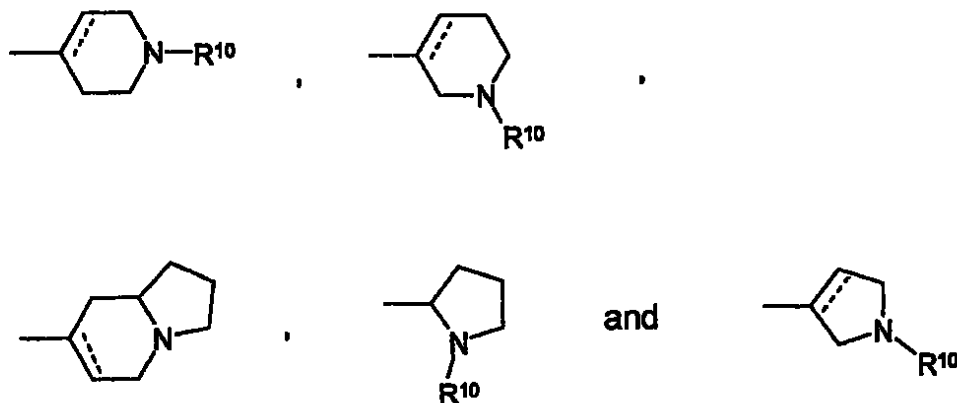
optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, its racemate or in form of a mixture of at least two of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, in any mixing ratio, or a salt thereof, preferably a corresponding, physiologically

8/68

acceptable salt thereof, or a corresponding solvate thereof.

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



- 15 wherein, if present, the dotted line is an optional chemical bond, and R^{10} is hydrogen, a linear or branched C₁-C₆ alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen or a C₁-C₂ alkyl radical.

3. A compound according to claim 1 or 2, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , identical or different, each represent hydrogen, 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^5 and R^6 , 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^5 and R^6 each represent hydrogen.
4. A compound according to one or more of the claims 1 to 3, characterized in that R^7 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^7 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,
- more preferably R^7 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 or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_2-C_{10} alkynyl radical,

2x
70

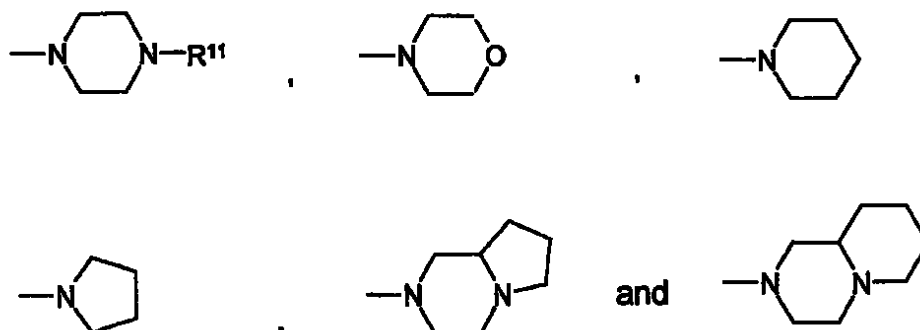
-64-

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 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.

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

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

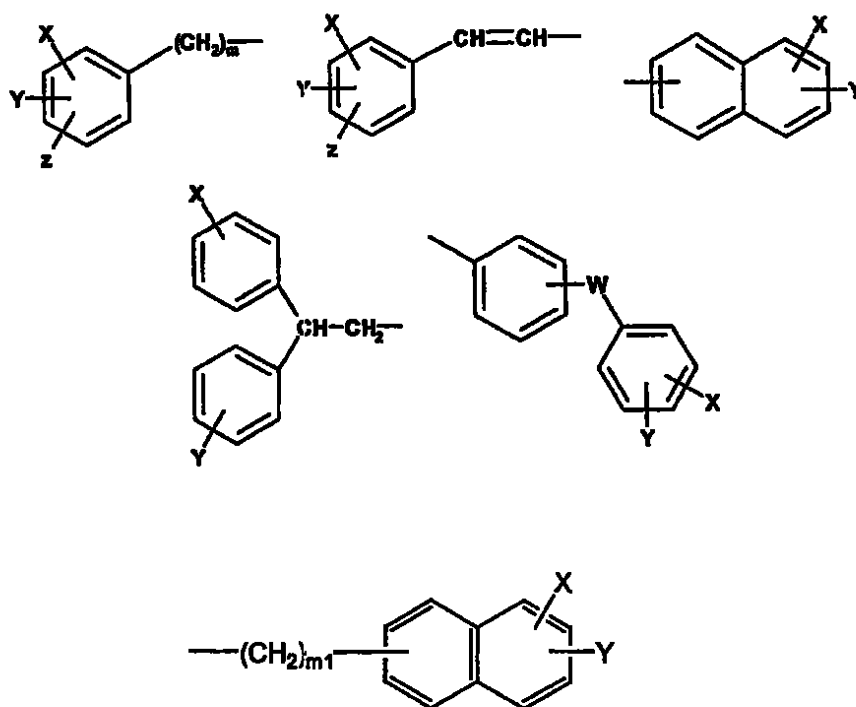


wherein R^{11} , if present, represents hydrogen, a linear or branched C_1 - C_8 alkyl radical or a benzyl radical, preferably hydrogen, or a C_1 - C_2 alkyl radical.

71

-65-

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 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,
- 5 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,
- 10 or a radical chosen from the group consisting of
- 15



wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched 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.

8. A compound of general formula (Ia) according to one or more of claims 1 to 7 selected from the group consisting of

[5] 5-chloro-3-methyl-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)-benzo[b]thiophen-2-sulfonamide,

[6] N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)naphthalene-1-sulfonamide,

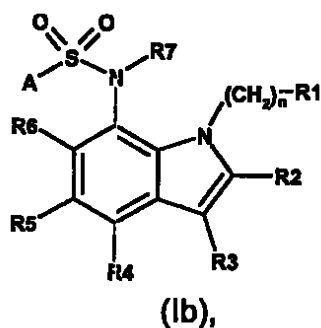
[7] 6-chloro-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)imidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide and

[8] 2-(naphth-1-yl)-N-(1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-indol-7-yl)ethansulfonamide

73

and their corresponding salts and solvates.

9. A sulfonamide compound of general formula (Ib),



wherein

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , 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^7 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, represent hydrogen or a saturated or unsaturated, linear or branched, optionally at least mono-substituted C_{1-4} aliphatic radical,

74

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

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

optionally in form of one of its stereoisomers, preferably enantiomers or diastereomers, 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. A compound according to claim 9, characterized in that R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 , 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^5 and R^6 , 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^5 and R^6 each represent hydrogen.

11. A compound according to claim 9 or 10, characterized in that R^7 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,

5
75

preferably R^7 represents hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkyl radical,

5 more preferably R^7 represents hydrogen or a C_1-C_2 alkyl radical.

12. A compound according to any of claims 9 to 11, characterized in that R^8 and R^9 , identical or different, each represent hydrogen or a linear or branched, optionally at least mono-substituted C_1-C_4 alkyl radical,

10

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

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

15

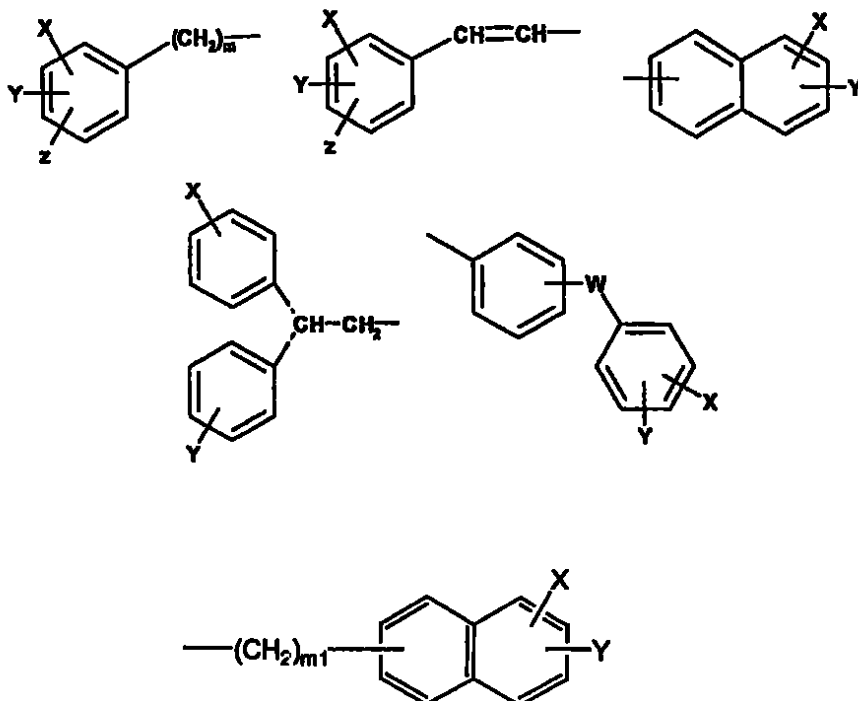
13. A compound according to one or more of claims 9 to 12, characterized in that A represents an optionally at least mono-substituted mono- or polycyclic aromatic ring system, wherein the ring(s) is/are 5- or 6-membered, which may be bonded via an optionally at least mono-substituted C_1-C_6 alkylene group, an optionally at least mono-substituted C_2-C_6 alkenylene group or an optionally at least mono-substituted C_2-C_6 alkynylene group and/or wherein the ring(s) may contain at least one heteroatom as a ring member,

20

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
30

or a radical chosen from the group consisting of



5 wherein X, Y, Z, independently from one another, each represent a radical selected from the group consisting of hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, linear or branched C₁-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,

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

wherein R¹⁴ is hydrogen or a linear or branched C₁-C₆ 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-7-yl]-naphthalene-1-sulfonamide,

10

[2] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-5-chloro-3-methylbenzo[b]thiophene-2-sulfonamide,

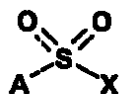
[3] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-4-phenylbenzenesulfonamide and

15

[4] N-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indole-7-yl]-6-chloroimidazo[2,1-b]thiazole-5-sulfonamide

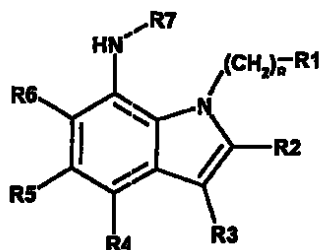
and their corresponding salts and solvates.

- 20 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)

- 25 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 7-aminoindole of general formula (III), or one of its suitably protected derivatives;



(III),

wherein R^1 - R^7 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 R^1 - R^6 , R^8 and R^9 , n and A have the meaning according to one or more of claims 1 - 14, and R^7 is a linear or branched C_1 - C_8 alkyl, characterized in that at least one compound of general formula (Ia) and/or at least one compound of general formula (Ib), wherein R^1 - R^6 , R^8 , R^9 , n and A have the meaning indicated in claims 1 - 14, and R^7 is an hydrogen atom, is reacted with an alkyl halogenide or dialkyl sulfate.
17. A process for preparing the salts, preferably the physiologically acceptable salts of the compounds of general formula (Ia) and/or (Ib), according to one or more of claims 1 - 14, consisting of reacting at least one compound of the general formula (Ia) and/or at least one compound of the general formula (Ib) with a mineral acid or organic acid in a suitable solvent.
18. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients.

Se
79

-73-

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, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),
- 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.
20. The use of at least one compound according to one or more of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for 5-HT₆ receptor regulation.
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.

88
86

-74-

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.
- 5 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 the 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 the prophylaxis and/or treatment of anorexia.
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.
- 25 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.
- 30 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.

18
81

-75-

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



-76-

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

80
83

-77-

46. A medicament comprising at least one compound according to one or more of claims 9 to 14 and optionally one or more pharmacologically acceptable excipients.
- 5 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
10 dependent diabetes mellitus), preferably type II diabetes caused by obesity, for the prophylaxis and/or treatment of gastrointestinal tract disorders, preferably irritable bowel syndrome, for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably
15 bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders, preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder),
20 preferably for cognitive enhancement, for the prophylaxis and/or treatment of disorders of the central nervous system, anxiety, panic disorders, depression, preferably bipolar disorders, cognitive memory disorders, senile dementia processes, neurodegenerative disorders,
25 preferably Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and/or multiple sclerosis, schizophrenia, psychosis or infantile hyperkinesia (ADHD, attention deficit / hyperactivity disorder).
- 30 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.

36
84

-78-

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

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

- 86
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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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).
- 30 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.
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.

8
27

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.

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008513

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.

"&" 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

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/00851338
89

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	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 10, 10 October 2002 (2002-10-10) & JP 2002 167376 A (MERCIAN CORP), 11 June 2002 (2002-06-11) abstract	1-73
A	US 6 448 243 B1 (KITAZAWA NORITAKA ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10) column 26, line 35 - column 36, line 61; claims; example 322	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008513

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 3472870	A	14-10-1969	US 2004102481 A1	27-05-2004
			DE 1695478 A1	20-01-1972
			FR 6605 M	06-01-1969
			FR 1601070 A	10-08-1970
			GB 1198128 A	08-07-1970
JP 2002167376	A	11-06-2002	NONE	
US 6448243	B1	10-09-2002	AU 748038 B2	30-05-2002
			AU 6520998 A	22-10-1998
			CA 2280753 A1	08-10-1998
			CN 1253547 T	17-05-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

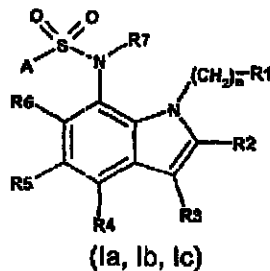
PCT/EP2004/008513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6448243	B1	EP 0976732 A1	02-02-2000
		HU 0000434 A2	28-06-2000
		WO 9843956 A1	08-10-1998
		NO 994720 A	30-11-1999
		NZ 337651 A	26-04-2002
		RU 2203275 C2	27-04-2003
		US 2002086999 A1	04-07-2002
		US 2002019531 A1	14-02-2002
		ZA 9802707 A	20-10-1999

75
92

DERIVADOS DE 7-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 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

10 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

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

25 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*

13

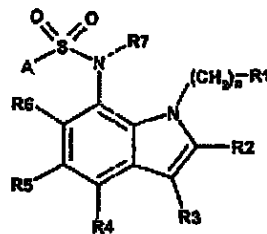
- Toxicol* , 2000, 40, 319, C *Routledge*, et al , *Br J Pharmacol* , 2000, 130, 1606] Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT₆ [B L Roth, et al , *J Pharmacol Exp Ther* , 1994, 268, 1403, C 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 Genet* , 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]
- 10 La solicitud de patente WO 01/32646 describe sulfonamidas derivadas de bicilos, 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
- 35 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 7-indolilsulfonamida de fórmulas
5 generales (Ia, Ib, Ic) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₆

Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la preparación 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
10 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
15 central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente trastornos bipolares, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención/ trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la
20 serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos. Los compuestos son también particularmente adecuados para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición

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



(Ia),

25

en la que

R¹ es un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos

70
95

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

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

10 R^7 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 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

15 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

20 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 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

25 un heteroátomo como miembro del anillo,

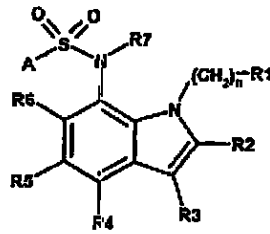
A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus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

30 n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

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

fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente de los mismos

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



(Ib)

5

en la que

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

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , 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,

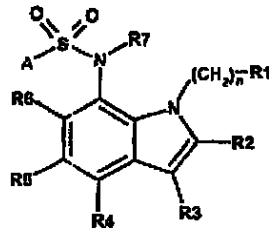
R^7 representa hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical C_{1-4} alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos, n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racernato 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

- 5 R^1 es 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 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
- 10 como miembro del anillo,

- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un radical heteroarilo opcionalmente al menos
- 15 monosustituido

R^7 representa hidrogeno 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

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 adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado
- 25 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, alquilenilo o

alquilileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus anillos,

n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente

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

- 15 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
- 20 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
- 25 bencilo

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

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

- Si R^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
- 35 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, mas preferiblemente se elige el nitrógeno como heteroátomo

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

Si A es un sistema cíclico aromático mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede unirse a través de un grupo alquileno, alquilenilo o alquinileno, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en 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 fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -O-fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, más preferiblemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -O-fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros, incluso más preferiblemente del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, fenilo opcionalmente al menos monosustituido, -O-fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros

Si uno o más de los anillos de un 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

100

lineal o ramificado, alquilitio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrogeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

5 Si el grupo alquilenio, alquerileno o alquinileno antes mencionado esta sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido

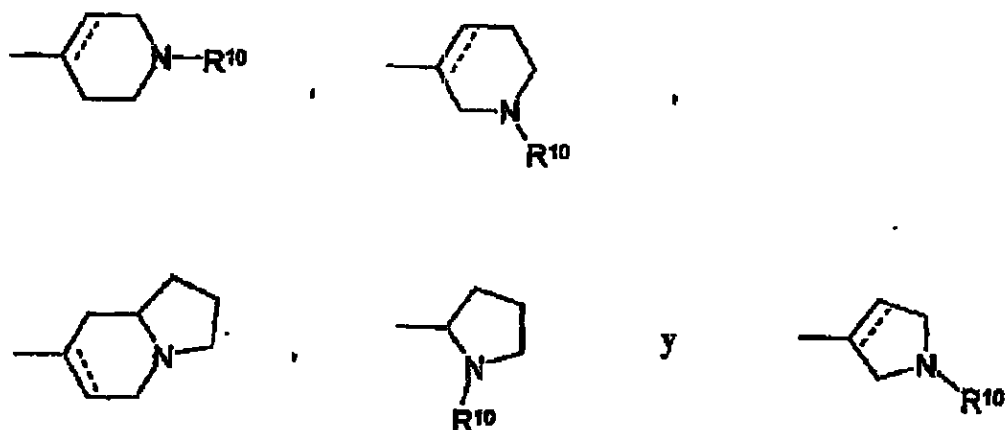
10 Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilitio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometilo, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la que R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado

15 Si uno o más de los sustituyentes R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ 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 mas de un átomo El término "anulado" o "fusionado" también puede usarse para este tipo de enlace

25 Se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema ciclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual los anillos del sistema cíclicos tienen 5 ó 6 miembros,

30 más preferiblemente R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical seleccionado del grupo que consiste en



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

5 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , 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
10 un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^6 , R^8 , R^9 , A y n se definen como anteriormente

25 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

C₁-C₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C₂-C₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C₂-C₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, con la condición, de que R⁸ y R⁹ no representen al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos R⁸ o R⁹, representa un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro de ellos representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono, o

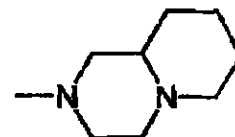
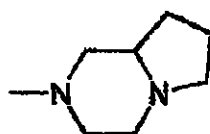
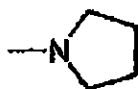
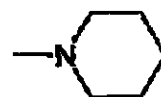
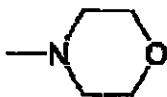
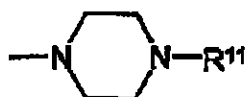
R⁸ y R⁹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático 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 R¹-R⁷, A y n se definen como anteriormente

Se prefiere particularmente el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la que R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,

con la condición, de que R⁸ y R⁹ no representen al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos R⁸ o R⁹, representa un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro representa un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono,

o

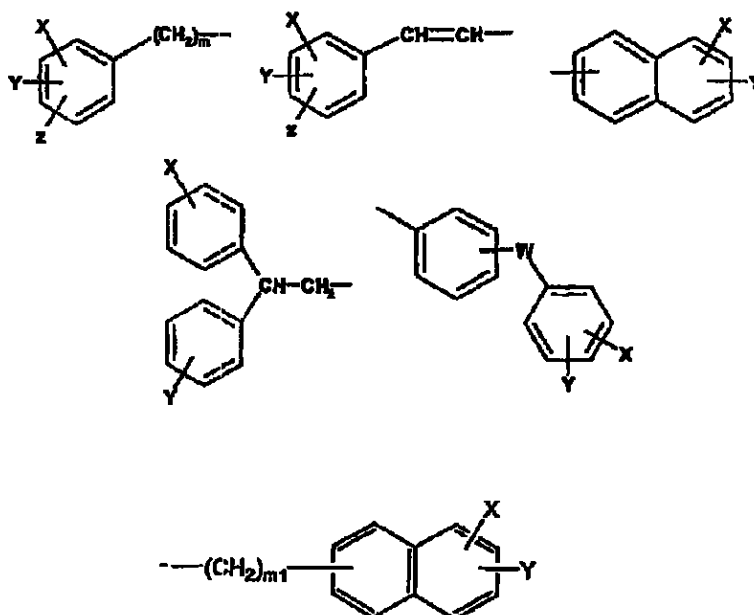
R⁸ y R⁹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un radical seleccionado del grupo que consiste en



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^7 , A y n se definen como anteriormente

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

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



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

- 20 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} ,

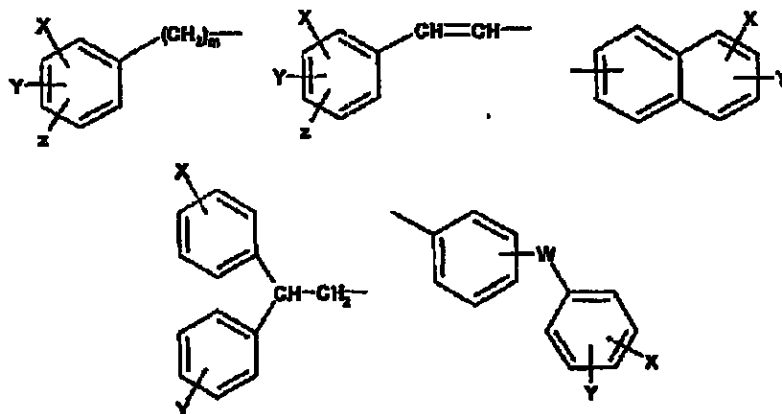
en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4

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
 5 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 el que
 10 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,

- 15 o un radical seleccionado del grupo que consiste en

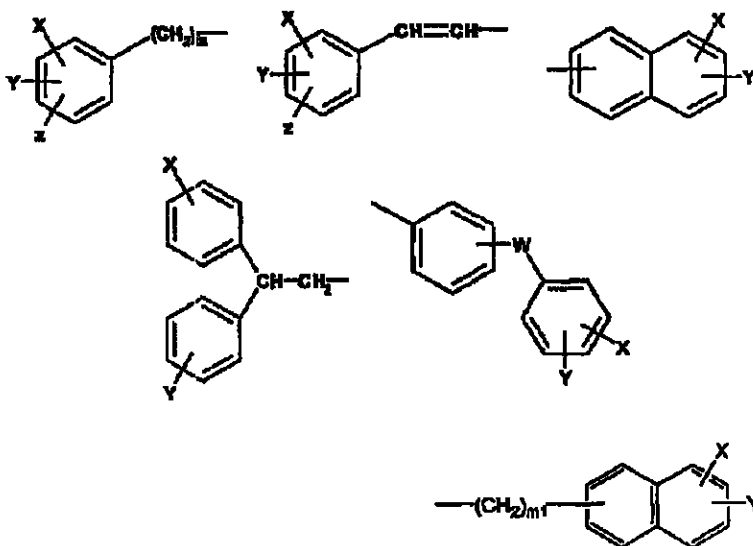


- en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical
 seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo,
 alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, alquilo C_1-C_6 lineal o
 20 ramificado, un radical trifluorometilo,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

- 25 en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
 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 (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
- 5 consiste en cloro, metilo y fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C_1-C_2 o un grupo alquenileno C_2 ,
o un radical seleccionado del grupo que consiste en



- 10 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
- 15 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

- 20 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2, y $R^1 - R^9$ 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 R^1 a R^9 y A son como se ha definido anteriormente

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

[5] 5-cloro-3-metil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

[6] N-(1-(2-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-indol-7-il)naftaleno-1-sulfonamida,

[7] 6-cloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y

[8] 2-(naft-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)etanosulfonamida, y sus correspondientes sales y solvatos

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, 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^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^7 es 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 que R^7 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente que R^7 represente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^6 , R^8 , R^9 , A y n se definen como anteriormente

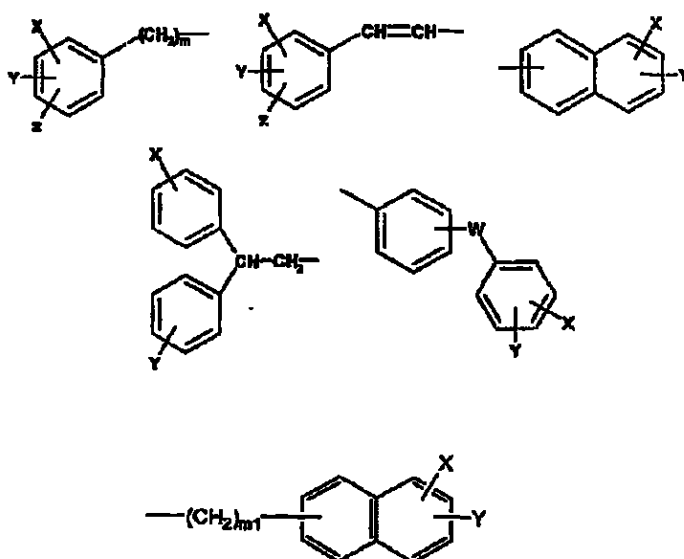
Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la que R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

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 alquileo C_1 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenilo C_2 - C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinilo 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 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,

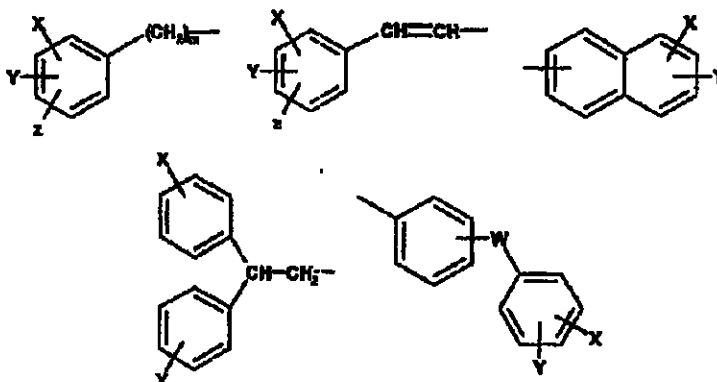
m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y

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

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

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

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



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

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

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

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

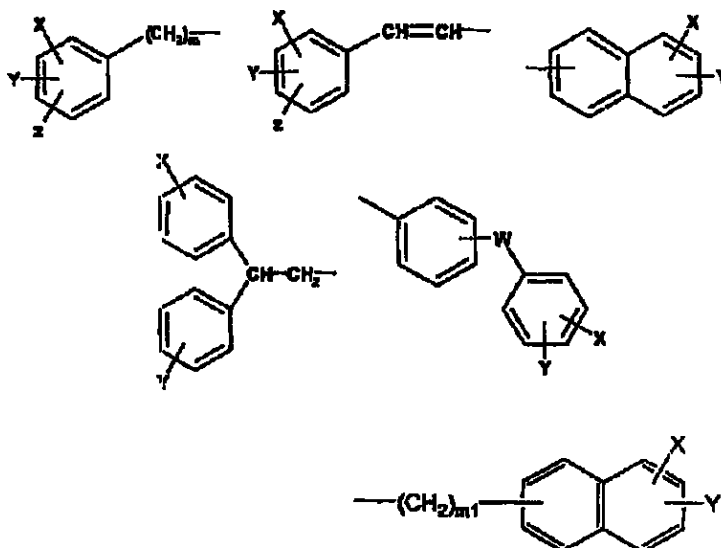
y

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

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

109

- Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (lb) 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 cloro, metilo y fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C_1-C_2 o un grupo alquenileno C_2 ,
5 o un radical seleccionado del grupo que consiste en



- 10 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
15 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
20 m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2,
y $R^1 - R^9$ y n son como se ha definido anteriormente

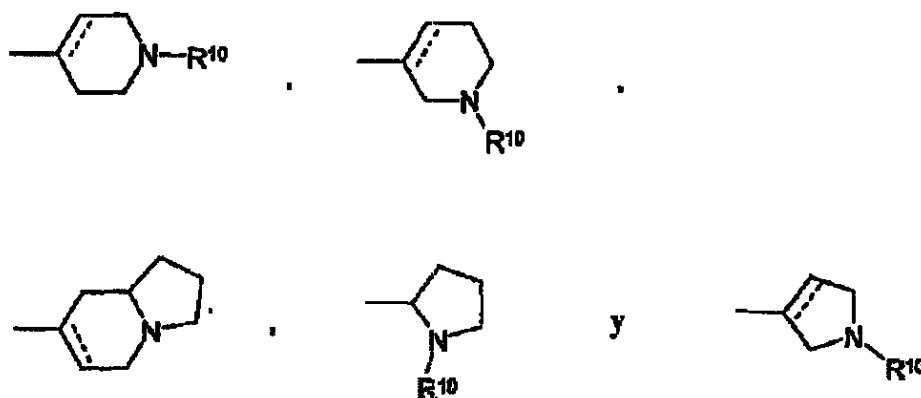
Además, se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula general (lb), en la que n es 0, 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente n es 1, 2 ó 3, más preferiblemente n es 2 ó 3 y R^1 a R^9 y A son como se ha definido anteriormente

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

- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-naftaleno-1-sulfonamida,
- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida y
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y sus correspondientes sales y solvatos

Se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en el cual los anillos del sistema cíclico tienen 5 ó 6 miembros,

más preferiblemente R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en la que, si está presente, la línea de puntos es un enlace químico opcional y R¹⁰ es hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R² a R⁹, A y n se definen como anteriormente

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un

radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno hidrógeno y R^1 , R^7-R^9 , A y n se definen como anteriormente

También se prefieren los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la que R^7 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 alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

incluso más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 y R^1-R^6 , R^8 , 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 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 alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

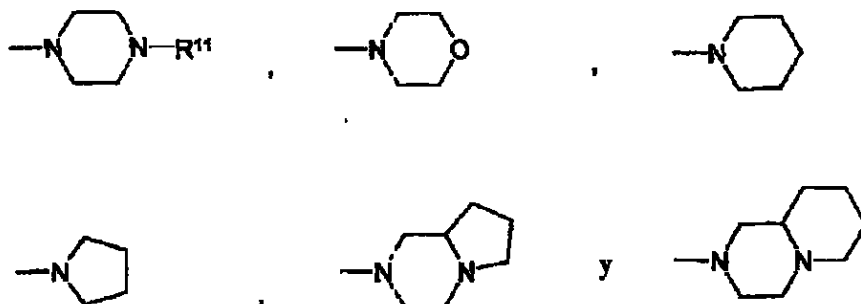
o

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

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

o

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

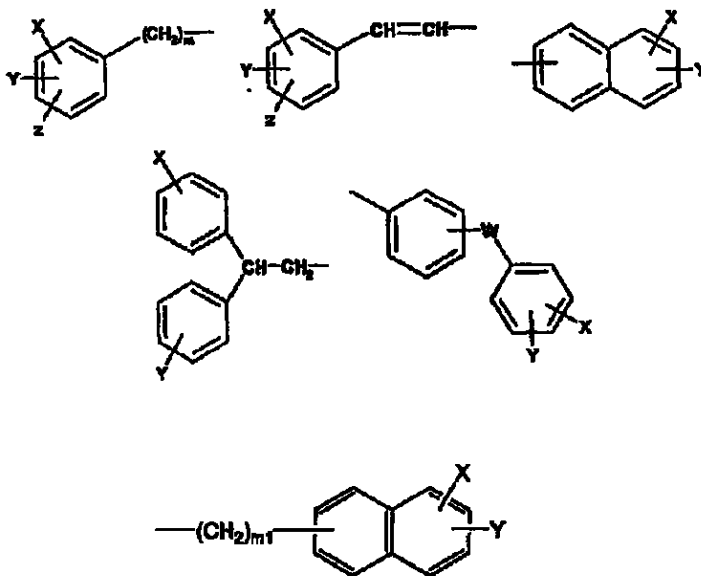


en el que R^{11} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_8 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C_1-C_2 , y R^1-R^9 , A y n se definen como anteriormente

- 5 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que puede(n) unirse a través de un grupo alquilenos C_1-C_8 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenos C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o
- 10 un grupo alquilenos 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 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo,

- 15 o un radical seleccionado del grupo que consiste en



en los que X, Y Z independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, acetilo, alquilo 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,

en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

10 m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente

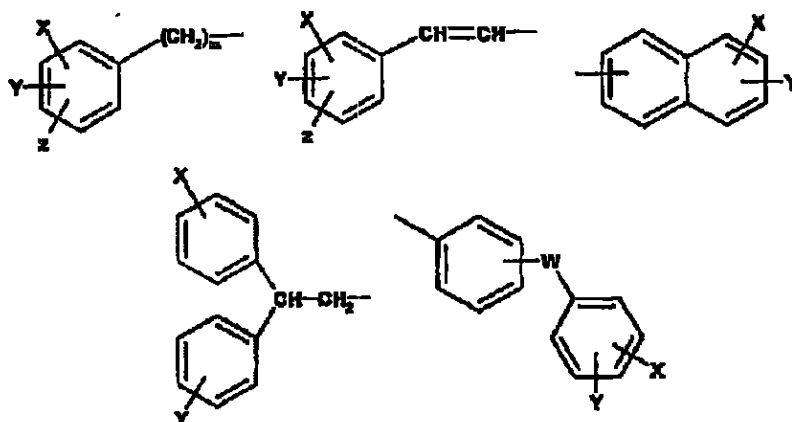
Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que

15 puede(n) unirse a través de un grupo alquilenos C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenos C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilenos 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,

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

20 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

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,

en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

10 m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m1 es 1 ó 2, preferiblemente 2 y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente

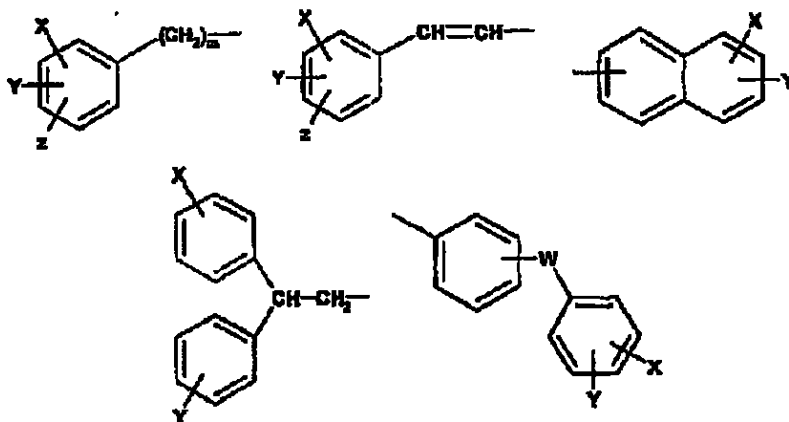
Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la que A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que

15 puede(n) unirse a través de un grupo alquilenos C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenos C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilenos 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,

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

20 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 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,

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

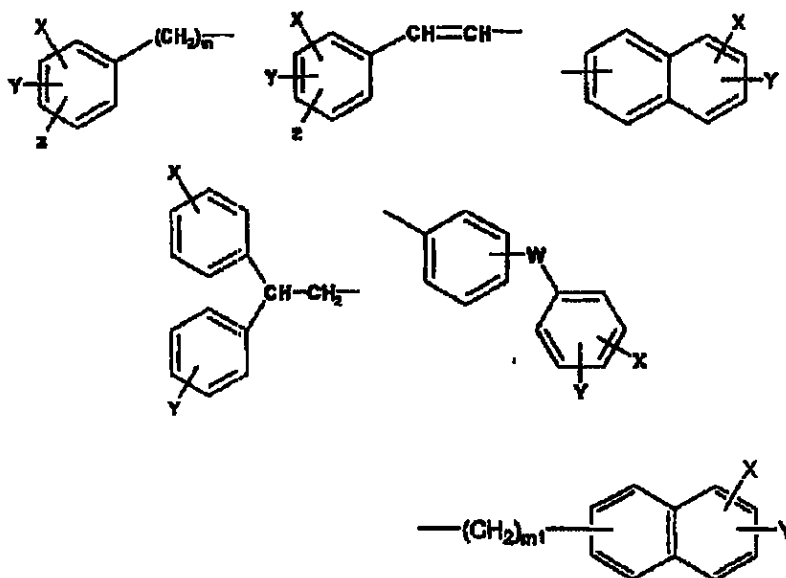
en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

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

- 10 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (lc) en la que A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en quinolinilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiadiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo y fenilo y/o que puede estar unido a través de un grupo alquilenos C_{1-2} ,

o un radical seleccionado del grupo que consiste en



- 20 en los que X, Y Z independientemente unos de otros, 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 CH₂, O, S o un radical NR¹⁴,

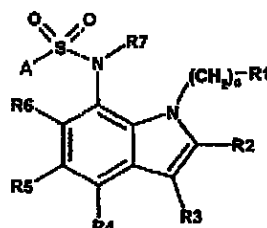
en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 ó 4

5 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 (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

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



(Ic),

en la que

R¹ es un radical -NR⁸R⁹,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, representan cada uno hidrógeno,

15 R⁷ representa hidrógeno,

R⁸ y R⁹ idénticos o diferentes, representan cada uno metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, más preferiblemente metilo,

o

20 R⁸ y R⁹ junto con el nitrógeno puente forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, más preferiblemente forma una pirrolidina o un anillo de piperidina,

A representa un radical anillo o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, quinolinilo, benzo[b]tiofenilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, tiofenilo e imidazo[2,1-b]tiazolilo que puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo y fenilo y/o que puede estar

25 unido a través de un grupo alquileo C₁₋₂,

y

n es 2,

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

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

[1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-naftaleno-1-sulfonamida,

[2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

10 [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida y

[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

[5] 5-cloro-3-metil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

15 [6] N-(1-(2-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-indol-7-il)naftaleno-1-sulfonamida,

[7] 6-cloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y

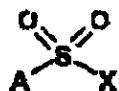
[8] 2-(naft-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)etanosulfonamida

y sus sales y solvatos correspondientes

20 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 sulfurico, ácido nítrico y las sales de ácidos orgánicos más preferiblemente de ácido cítrico,
25 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
30 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
35 un solvato correspondiente de los mismos

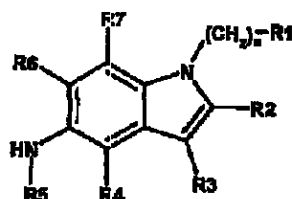
Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de fórmula general (I), en la que R^1 - R^9 , n y A tienen el significado dado anteriormente, según el cual al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

5

en la que A tiene el significado dado anteriormente y X es un grupo saliente aceptable, preferiblemente un átomo de halógeno, más preferiblemente cloro, reacciona con al menos un 7-aminoindol sustituido de fórmula general (III)



(III)

10 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 general (I) correspondiente, que puede purificarse y/o aislarse mediante métodos convencionales conocidos en la técnica anterior

15 La reacción entre los compuestos de fórmula general (II) y (III) suele llevarse a cabo en presencia de un medio de reacción orgánico preferiblemente en presencia de un éter de dialquilo, más preferiblemente dietiléter, o un éter cíclico, más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, más preferiblemente acetonitrilo, 20 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, 25 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 es
5 preferiblemente desde 5 minutos hasta 24 horas

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

Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y si fuera necesario
10 ajustando el pH para que se obtenga un sólido que puede aislarse por filtración, o bien los derivados de sulfonamida pueden 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
15 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 [Abou-Gharbia, Magid; Patel, Usha,
20 Tokolics, Joseph, Freed, Meier European Journal of Medicinal Chemistry (1988), 23(4), 373-7] 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
25 R^1 - R^6 , R^8 , R^9 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^7 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^6 , R^8 , R^9 , n y A tienen el significado dado anteriormente y R^7 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
30 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
35 un medio de reacción orgánico más preferiblemente un éter de dialquilo, incluso mas

119

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

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

Preferiblemente, el derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (I) puede aislarse preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y, si fuera necesario, ajustando el pH para que se obtenga un sólido que puede aislarse por filtración, o los derivados de sulfonamida pueden extraerse con un disolvente inmiscible en agua, preferiblemente cloroformo, y purificarse por cromatografía o recristalización 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, dietileter, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona y obteniéndose las sales resultantes con las técnicas habituales de precipitación o cristalización de las sales correspondientes

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

Los solvatos, preferiblemente los solvatos fisiológicamente aceptables, más preferiblemente hidratos, de los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) o de

✱

120

las sales fisiológicamente aceptables correspondientes pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica anterior

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

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

Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 7-indolilsulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros,
20 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, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Este medicamento es adecuado para la regulación del receptor 5-HT₆, para la
25 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,
30 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, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente
35 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o

121

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

- 5 Otro objeto de la presente invención es un medicamento que comprende al menos un derivado de 7-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
- 10 sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, 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,
- 15 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
- 20 la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente 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
- 25 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,
- 30 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,

B
122

preferiblemente el síndrome del intestino irritable, 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 7-indolilsulfonamida de fórmula general (Ib), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, 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 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, 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, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-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 tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente 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), mejorando la cognición, para la prevención 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, e hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

- 5 Otro objeto de la presente invención es un medicamento compuesto por al menos un derivado de 7-indolilsulfonamida de fórmula general (Ic), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una
- 10 sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, 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,
- 15 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
- 20 la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente 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
- 25 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

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

- Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en
- 35 forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente

B2/
124

enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad relacionada con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, bulimia, anorexia, caquexia o diabetes de tipo (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes de tipo II que es causada por la obesidad, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente el síndrome del intestino irritable, para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente 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) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, 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, preferiblemente 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

125

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
- 5 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,
- 10 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
- 15 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, para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la profilaxis
- 20 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,
- 25 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, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente
- 30 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos,

- preferiblemente para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de
- 5 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, mas preferiblemente en humanos,
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 central, ansiedad, pánico, depresión, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad) y otros trastornos mediados
- 30 por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos

- La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes, así como de los medicamentos formulados puede llevarse a cabo por métodos convencionales conocidos en la técnica anterior, por ejemplo a partir de los índices de
- 35 "Pharmaceutics The Science of Dosage Forms", segunda edición, Aulton, M E (ED

Churchill Livingstone, Edinburgh (2002), "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", segunda edición, Swarbrick, J y 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, Filadelfia (1986) Las respectivas descripciones de la bibliografía se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados, preparados según la presente invención, puede comprender además de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier razón de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en la técnica anterior, preferiblemente excipientes, cargas, disolventes, diluyentes, tintes, agentes de recubrimiento, agentes para formar una matriz y/o aglutinantes

Tal y como saben los expertos en la técnica, la elección de las sustancias auxiliares, y de la cantidad de las mismas, dependerá de la vía de administración buscada, por ejemplo rectal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intranasal, oral, bucal o tópica

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

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

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

Se conocen de la técnica formulaciones de liberación sostenida adecuadas, así como los materiales y métodos para su preparación, por ejemplo, a partir de los

25/
128

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:

30 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,

129

- 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 una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 µl Se inicia la incubación añadiendo 100 µl de suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg de proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37 °C Se finaliza la incubación por filtración rápida en un 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 EBDALIGAND descrito en Munson y Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220
- Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción

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

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

39

Inmediatamente después de esto, se deja a la rata con alimentos pesados previamente y se mide la ingesta de comida acumulada después de 1, 2, 4 y 6 horas

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

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

La preparación de nuevos compuestos según la invención se indica en los siguientes ejemplos Se describe también la afinidad por el receptor de serotonina 5HT₆, así como las fórmulas galénicas aplicables a los compuestos de la invención

10 Los ejemplos indicados a continuación, se dan solamente a modo de ejemplo y no limitan el alcance de la invención

Ejemplos

15 Ejemplo 1 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-naftaleno-1-sulfonamida

Se añadieron 149,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo a una disolución de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildisopropilamina Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas Después, se evaporó hasta sequedad, se
20 alcalinizó ligeramente con una disolución de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo Se lavó repetidamente la fase orgánica con agua y disolución saturada de bicarbonato de sodio, se separó y se secó con sulfato de sodio anhidro Se evaporó la disolución orgánica hasta sequedad y se purificó el sólido resultante mediante cromatografía, obteniendo 120 mg (51%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-
25 naftaleno-1-sulfonamida como una crema sólida

Ejemplo 2 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

Se obtuvieron 80 mg (30%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 166 mg (0,66 mMol) de cloruro de
30 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillento

Ejemplo 3 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida
35

Se obtuvieron 27 mg (11%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol y 167 mg (0,66 mMol) de cloruro de 4-fenilbencenosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como una crema solida

5

Ejemplo 4 - Preparación de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

Se obtuvieron 69 mg (27%) del compuesto mencionado a partir de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-dimetilaminoetil) 1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como una crema sólida

10

Ejemplo 5 - Preparación de 5-cloro-3-metil-N-(1-(2-(pirrolidinil)etil)-1H-indol-7-il)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

15

Se obtuvieron 146 mg (51%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 186 mg (0,66 mMol) de cloruro de 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido

20

Ejemplo 6 - Preparación de N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)-naftaleno-1-sulfonamida

Se obtuvieron 120 mg (48%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 150 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido

25

Ejemplo 7 - Preparación de 6-cloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

Se obtuvieron 100 mg (37%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 170 mg (0,66 mMol) de cloruro de 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido

30

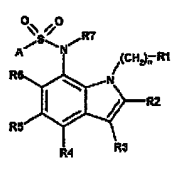
Ejemplo 8 - Preparación de 2-(naft-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)etanosulfonamida

35

Se obtuvieron 130 mg (49%) del compuesto mencionado a partir de 137 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naft-1-il)etanosulfonilo, por medio del procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido

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

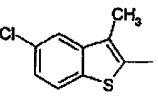
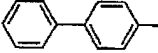
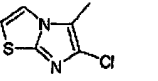
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos de la presente invención se indican en la tabla siguiente



Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	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		54-58	3422, 3057, 2943, 1489, 1315, 1158, 1132, 772, 581.	2,42(s, 6H); 2,89(l, 2H, J=6,4 Hz); 4,88(l, 2H, J=6,4 Hz); 6,17(d, 1H, J=7,6 Hz); 6,44(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,60(l, 1H, J=7,8 Hz); 7,16(d, 1H, J=3,3 Hz); 7,32(dd, 1H, J=7,9 Hz, J=0,9 Hz); 7,53(m, 1H); 7,63-7,67(m, 2H); 8,04-8,09(m, 2H); 8,17(d, 1H, J=8,4 Hz); 8,75(m, 1H).(CD ₃ OD)

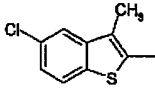
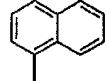
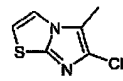
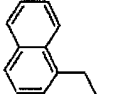
42

133

Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	A	p. f. °C	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN(300 MHz), δ (disolvente)
2	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		57-65	3448, 2951, 1488, 1315, 1278, 1150, 1113, 1079, 861, 728, 648, 559	2,40(s, 6H); 2,52(s, 3H); 3,08(t, 2H, J=5,7 Hz); 4,66(t, 2H, J=5,7 Hz); 6,36(d, 1H, 3,1 Hz); 6,70(m, 2H); 7,15(dd, 1H, J=7,0 Hz, J'=1,7 Hz); 7,24(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,49(dd, 1H, J=8,6 Hz, J'=2,0 Hz); 7,91(d, 1H, J=2,0 Hz); 8,00(d, 1H, J=8,8 Hz). (DMSO-d ₆)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		137-140	2943, 1481, 1332, 1316, 1158, 1098, 764, 729, 668, 581	2,33(s, 6 H); 2,78(m, 2 H); 4,24(m, 2 H); 6,46(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,88(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,00(t, 1H, J=7,8 Hz); 7,17(d, 1H, J=7,5 Hz); 7,40-7,49(m, 4H); 7,58 (m, 2H); 7,64(AB sys, 2H, J=8,4 Hz); 7,86(AB sys, 2H, J=8,4 Hz). (CDCl ₃).
4	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		73-76	3448, 3110, 2928, 1485, 1469, 1316, 1270, 1238, 1182, 1124, 1091, 723, 622	2,66(s, 6 H); 3,28(t, 2 H, J=5,4 Hz); 4,74(t, 2 H); 6,30(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,84-6,70(m, 2H); 7,01(dd, 1H, J=6,5 Hz, J'=2,4 Hz); 7,19(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,45(d, 1H, J=4,5 Hz); 7,89(d, 1H, J=4,5 Hz). (DMSO-d ₆)

43

78

5		H	H	H	H	H	H	2		82-85	1,87(m, 4H); 2,41(s, 3H); 3,02(m, 4H); 3,34(m, 2H); 4,70(m, 2H); 6,34(d, 1H, J=0,9 Hz); 6,62-6,80(m, 2H); 7,09(d, 1H, J=7,47 Hz); 7,21(s, 1H); 7,46(d, 1H, J=8,2 Hz); 7,87(s, 1H); 7,97(d, 1H, J=8,6 Hz). (DMSO-d8)
6		H	H	H	H	H	H	2		196-199	1,79(m, 4H); 2,79(m, 4H); 3,18(m, 2H); 4,66(m, 2H); 6,30(d, 1H, J=8,3 Hz); 6,35(d, 1H, J=1,8 Hz); 6,60(m, 1H); 7,14(d, 1H, J=8,1 Hz); 7,25(m, 1H); 7,56(m, 1H); 7,60-7,74(m, 2H); 8,05(m, 2H); 8,16(d, 1H, J=8,2 Hz); 8,79(d, 1H, J=8,64 Hz). (DMSO-d6)
7		H	H	H	H	H	H	2		92-95	1,84(m, 2H); 1,96(m, 2H); 3,04(m, 2H); 3,58(m, 4H); 4,87(t, 2H, J=6,7 Hz); 5,15(d, 1H, J=7,8 Hz); 6,49(d, 1H, J=2,6 Hz); 6,73(t, 1H, J=7,6 Hz); 7,33-7,43(m, 3H, J=5,3 Hz); 7,46(d, 1H, J=7,9 Hz); 9,83(bs, 1H); 10,32(s, 1H). (DMSO-d6 + TFA)
8		H	H	H	H	H	H	2		46-49	1,69(m, 4H); 2,59(m, 4H); 2,90(m, 2H); 3,53(m, 4H); 4,65(t, 2H, J=8,2 Hz); 6,45(d, 1H, J=3,1 Hz); 6,94(t, 1H, J=7,6 Hz); 7,05(m, 1H); 7,35(d, 1H, J=3,1 Hz); 7,38-7,56(m, 5H); 7,83(d, 1H, J=7,6 Hz); 7,94(m, 2H). (DMSO-d6)

44

135

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto medicinal que puede administrarse 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.

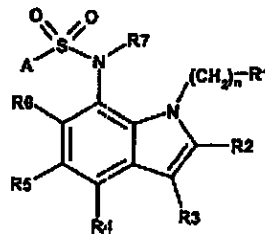
A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

Ejemplo de fórmula por comprimido

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

REIVINDICACIONES

- 1 Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ia)



(Ia),

en la que

- 5 R^1 es 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 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
- 10 como miembro del anillo,

- R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, halógeno, nitro, alcoxi, ciano, un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido, o un radical heteroarilo opcionalmente al menos
- 15 monosustituido,

R^7 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 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 o R^9 , es un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, el otro sea un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido con al menos cinco átomos de carbono,

- 25 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 adicional como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema cíclico cicloalifático mono- o bicíclico saturado o

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

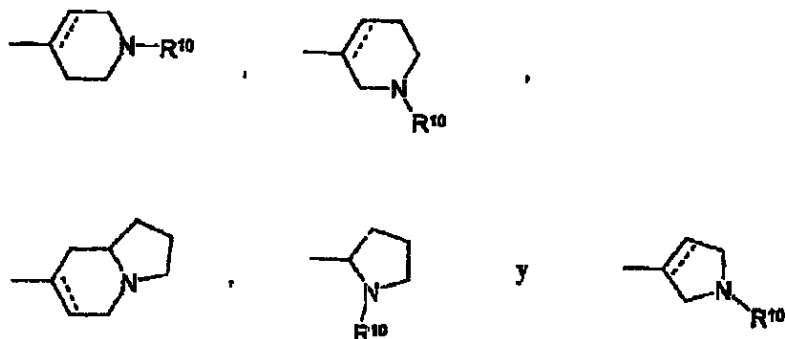
A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede unirse a través de un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro del anillo en uno o más de sus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

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

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 del sistema cíclico tienen 5 o 6 miembros,

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



25 en los que, si está presente, la línea de puntos es un enlace químico opcional y R^{10} es hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2

- 3 Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , 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^5 y R^6 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^5 y R^6 representan cada uno hidrógeno

- 4 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^7 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 o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

- preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2

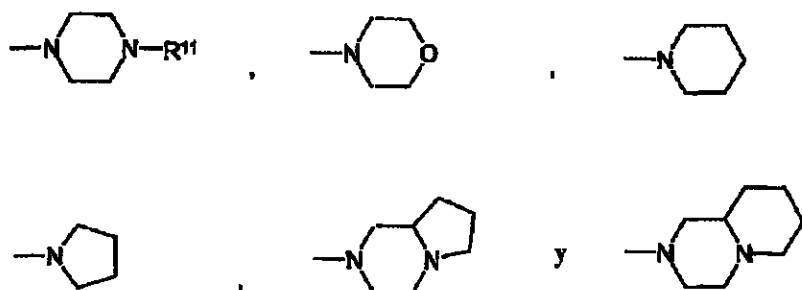
- 5 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o 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 del sistema cíclico tienen 5, 6 ó 7 miembros

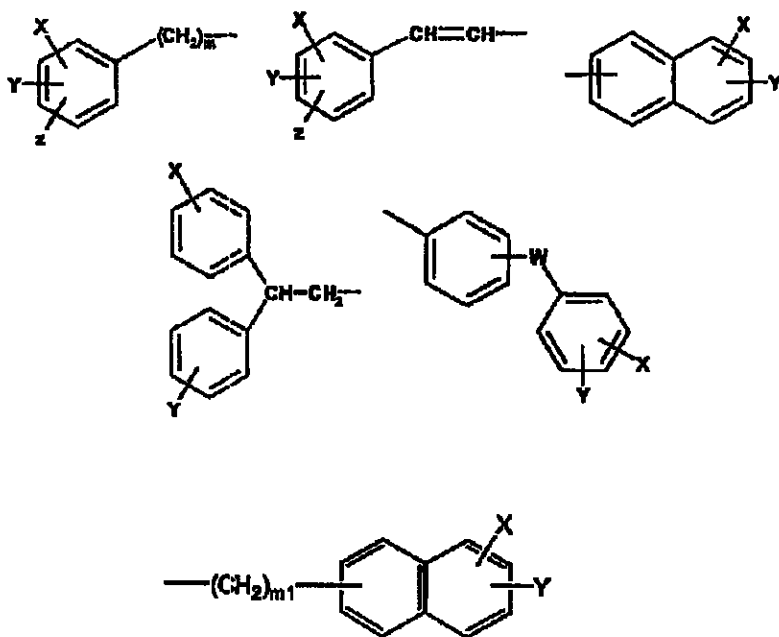
6 Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, o

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



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



en los que X, Y Z, independientemente unos de otros, representa cada uno un radical seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilitio 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,

en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

- 10 m es 0, 1, 2, 3 ó 4

m1 es 1 ó 2

8 Compuesto de fórmula general (Ia) según una o más de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del grupo que consiste en

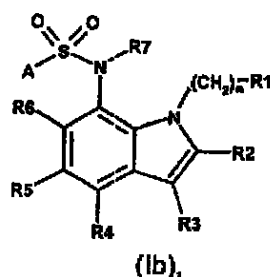
- 15 [5] 5-cloro-3-metil-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)-benzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,

[6] N-(1-(2-pirrolidin-1-il)-etil)-1H-indol-7-il)naftaleno-1-sulfonamida,

[7] 6-cloro-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida y

- 20 [8] 2-(naft-1-il)-N-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-7-il)etanosulfonamida, y sus sales y solvatos correspondientes

9 Compuesto sulfonamida de fórmula general (Ib)



en la que

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹,

- 25 R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, 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^7 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 hidrógeno o un radical alifático C_{1-4} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

5 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, n es 0, 1, 2, 3 ó 4,

10 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

15 10 Compuesto según la reivindicación 9, caracterizado porque R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , 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 preferiblemente R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 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^5 y R^6 representan cada uno hidrógeno

25 11 Compuesto según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque R^7 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 o un radical alquinilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

30 preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente al menos monosustituido,

 más preferiblemente R^7 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2

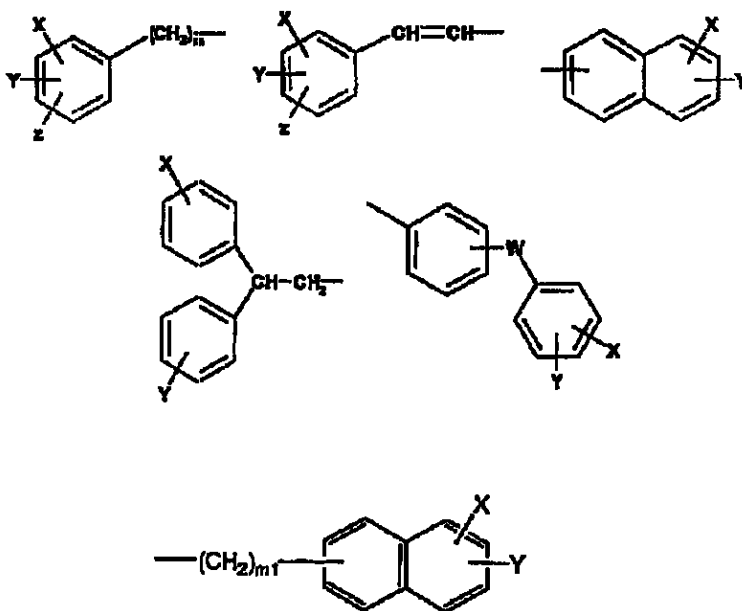
35 12 Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido,

preferiblemente R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_2 ,

con la condición de que R^8 y R^9 no sean al mismo tiempo hidrógeno

- 13 Compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque A representa un sistema cíclico aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el(los) anillo(s) tiene(n) 5 ó 6 miembros, que 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 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



15

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

- 20 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 hidrogeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,
 m es 0, 1, 2, 3 ó 4 y
 m_1 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-7-il]-naftaleno-1-sulfonamida,
- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida y
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida,

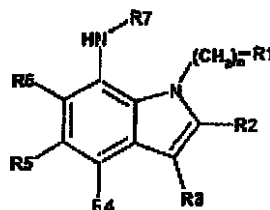
y sus sales y solvatos correspondientes

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 el significado 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 7-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos,



(III),

en la que R^1-R^7 y n tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente a partir de ésta 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 R^1 - R^6 , R^8 y R^9 , n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y R^7 es un alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, caracterizado porque al menos un compuesto de fórmula general (Ia) y/o al menos un compuesto de fórmula general (Ib), en la que R^1 - R^6 , R^8 , R^9 , n y A tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 14, y R^7 es 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, preferiblemente 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

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

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

23 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal

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

26 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia

27 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia

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

29 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal

30 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable

- 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
- 5 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
- 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
- 10 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
- 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
- 25 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
- 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

2
148

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)

5 43 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central

44 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la esquizofrenia

10 45 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición

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

15 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 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, preferiblemente trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, trastornos neurodegenerativos, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad)

20

25

preferiblemente para la mejora de la cognición, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión preferiblemente 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)

30

35

- 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
- 50 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito
- 51 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal
- 52 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad
- 53 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia
- 54 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia
- 55 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia
- 56 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus insulino independiente), preferiblemente diabetes tipo II que es causada por la obesidad
- 57 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos del tracto gastrointestinal
- 58 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de intestino irritable
- 59 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la ansiedad

- 60 Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9 a 14, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la depresión
- 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
- 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
- 15 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
- 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
- 20 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
- 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
- 30 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)

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

152

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 fisiológicamente aceptables, correspondientes o los solvatos correspondientes, 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

153

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

DAVILA BAZ, Angel
C/b Clarke, Modet & Co.
Calle Goya N 11
E-28001 Madrid
ESPAGNE

RECIBIDO

04 .III 2005

CLARKE MODET & C.ª

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-04-0276

IMPORTANT NOTIFICATI N

International application No
PCT/EP2004/008513

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-04-0276	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No PCT/EP2004/008513	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 A61K31/0445, 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 6 sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 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/EP2004/008513

ES
155

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

1-59 as originally filed

Claims, Numbers

1-73 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

156 
International application No.
PCT/EP2004/008513

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**

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: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 10, 10 October 2002 (2002-10-10) & JP 2002 167376 A (MERCIAN CORP), 11 June 2002 (2002-06-11)
D6: US-B-6 448 2431 (KITAZAWA NORITAKA ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10)

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

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

The present compounds(see Claims 1 and 9) differ from the D1-D2 compounds on the account of the position 7 of substitution with sulfonamide moiety on the indole ring (instead of the 5-th position for the D1 compounds and 4-th position for the D2 compounds), from the D3 compounds on the account of the sulfonamide moiety (see Claim 1), from the D4 and D6 compounds(example 322) on the account of the A substituent of the sulfonamide function (which in the present case should contain a (hetero)aromatic ring and in D4, D6 case is an alkyl or alkenyl chain) and from D5 compounds on the account of the present R1 substituent. Consequently, the novelty of the present subject-matter is acknowledged.

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

The present application discloses 7-sulfonamidoindoles which are substituted on

position 1 of the indole with an amino moiety or with a (hetero) cycloaliphatic ring useful as 5-HT-6 modulators.

D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses 5-HT-6 modulators which are also sulfonamide indoles. The main differences between the present compounds and the compounds disclosed by D1 are the positions of substitution with the sulfonamide moiety and $-(CH_2)_n-R1$ substituent on the indole ring (see present Claim 1 and the Claim 1 of D1).

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

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

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

The present general structures (Ia) differ from the compounds disclosed by D1 only in the positions of substitution with the ASO_2N- and $-(CH_2)_n-R1$ moieties on the indole ring. D2 teaches that compounds substituted in position 4 with a sulfonamide function are useful as 5-HT-6 modulators. D3 discloses 5-HT-6 modulators, which can be substituted with a cycloalkyl moiety on the nitrogen of the indole ring (see e.g. examples 23, 28, 67 of D3) as for the present case.

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

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

International application No. **159**

PCT/EP2004/008513

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

160

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ET0024 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No PCT/EP2004/008513	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-7 SULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE 5-HT-6 AS 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.

161

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

"&" 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

Gavriliu, D

32

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	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2002, no. 10, 10 October 2002 (2002-10-10) ✓ & JP 2002 167376 A (MERCIAN CORP), 11 June 2002 (2002-06-11) abstract	1-73
A	US 6 448 243 B1 (KITAZAWA NORITAKA ET AL) 10 September 2002 (2002-09-10) ✓ column 26, line 35 - column 36, line 61; claims; example 322	1-73

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03042175	A	22-05-2003	ES 2187300 A1 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
JP 2002167376	A	11-06-2002	NONE	
US 6448243	B1	10-09-2002	AU 748038 B2 AU 6520998 A CA 2280753 A1 CN 1253547 T	30-05-2002 22-10-1998 08-10-1998 17-05-2000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6448243	B1	EP 0976732 A1	02-02-2000
		HU 0000434 A2	28-06-2000
		WO 9843956 A1	08-10-1998
		NO 994720 A	30-11-1999
		NZ 337651 A	26-04-2002
		RU 2203275 C2	27-04-2003
		US 2002086999 A1	04-07-2002
		US 2002019531 A1	14-02-2002
		ZA 9802707 A	20-10-1999

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) ET0024PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION	
Indol-7-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. +34-934466058	
Facsimile No. +34-934501611	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
MERCE VIDAL, Ramon C/Casanova 264 4° 1a E-08021 Barcelona SPAIN	
This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: ES	State (that is, country) of residence: ES
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country)	
DAVILA BAZ, A., Clarke, Modet & Co. C/Goya, 11 E-28001 Madrid SPAIN	
Telephone No. +34-918065600	
Facsimile 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	

2

166

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

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(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)	P200301808	ES		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen, the two-letter code may be used).

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:

(a) in paper form, the following number of sheets.

request (including declaration sheets) : 4
 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 59
 claims : 22
 abstract : 1
 drawings : 1

Sub-total number of sheets : 86

sequence listing :
 tables related thereto :
 (for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)

Total number of sheets : 86

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))

(i) ☐ sequence listing
 (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))

(i) ☐ sequence listing
 (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the

☐ sequence listing:
☐ tables related thereto:

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

- | | | |
|---|---|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | : | 1 |
| 2. ☐ original separate power of attorney | : | |
| 3. ☐ original general power of attorney | : | |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: | : | 1 |
| 5. ☐ statement explaining lack of signature | : | |
| 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): | : | |
| 7. ☐ translation of international application into (language): | : | |
| 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material | : | |
| 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column | : | |
| 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) | : | |
| (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) | : | |
| (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) | : | |
| (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column | : | |
| 11. ☐ other (specify): | : | |

Figure of the drawings which should accompany the abstract

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request)

Madrid,

A. Davila Baz

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:

3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:

4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):

5. International Searching Authority (if two or more are competent) ISA /

6 ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid2 Drawings:
☐ received.☐ not received:

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

173
169

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 86887762 00000000 Folios: 172
Fecha (Ard): 2006-01-27 17:47:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE
TRAMITE

	USUARIO	RA-DIC-NTA-P
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicacon de que se solicita la concesion de una patente	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripcion de la invencion	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacon de que se solicita el registro de Diseo Industrial	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica o fotografica del Diseo Industrial o muestra del Material que incorpora el diseo	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacon de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de Identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable

Fecha:

174 170

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-748

REFERENCIA	Radicación No.	6 7762
	Solicitud internacional	EP2004/008513
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3359

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 _____
jramos : 24 MAR. 2008