



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 846**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04741320 .8**

96 Fecha de presentación : **29.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1648444**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Derivados de 7-indolilsulfonamidas, su preparación y su uso como moduladores de 5-HT₆.**

30 Prioridad: **30.07.2003 ES 200301808**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2009

73 Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Mercè, Vidal, Ramón;**
Codony Soler, Xavier y
Dordal Zueras, Alberto

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

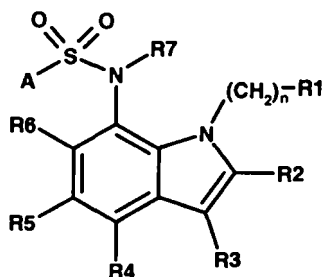
ES 2 327 846 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-indolilsulfonamidas, su preparación y su uso como moduladores de 5-HT₆.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de sulfonamidas, de fórmulas generales (Ia, Ib, Ic)



(Ia, Ib, 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 relación de mezcla, o sus sales, preferiblemente sales fisiológicamente aceptables correspondientes, o solvatos correspondientes; a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

La superfamilia de 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 tanto en rata [F.J. Monsma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; M. Ruat, *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 193, 268] como en humanos [R. Kohen, *et al.*, *J. Neurochem.*, 1996, 66, 47]. Los compuestos con 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 afinidad por los receptores 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la ansiedad, depresión y trastornos cognitivos de la memoria [M. Yoshioka, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998, 861, 244; A. Bourson, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 1998, 125, 1562; D.C. Rogers, *et al.*, *Br. J. Pharmacol. Suppl.*, 1999, 127, 22P; A. Bourson, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995, 274, 173; A.J. Sleight, *et al.*, *Behav. Brain Res.*, 1996, 73, 245; T.A. Branchek, *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2000, 40, 319; C. Routledge, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 130, 1606]. Se ha demostrado que los antipsicóticos típicos y atípicos para el tratamiento de la esquizofrenia tienen una elevada afinidad por los receptores 5-HT₆ [B.L. Roth, *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1403; C.E. Glatt, *et al.*, *Mol. Med.*, 1995, 1, 398; F.J. Mosma, *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, 1993, 43, 320; T. Shinkai, *et al.*, *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 88, 120]. Los compuestos con afinidad por los receptores 5-HT₆ son útiles para el tratamiento de la hiperkinesia infantil (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]. En la solicitud de patente WO 01/32646 se describen sulfonamidas derivadas de bicíclo, de 6 miembros cada uno, aromáticos o heteroaromáticos con actividad antagonista del receptor 5-HT₆. En la solicitud de patente EP 0733628 se describen sulfonamidas derivadas de indol con actividad antagonista del receptor 5-HT_{1F} útiles para el tratamiento de la migraña.

La solicitud de patente WO 01/32646 describe derivados de sulfonamida de bicíclo, donde cada uno de los anillos es un anillo de 6 miembros aromático o heteroaromático con actividad como antagonista del receptor 5-HT₆.

La solicitud de patente EP 0733628 describe derivados de sulfonamida de indol con actividad como antagonista del receptor 5-HT_{1F}, útiles para el tratamiento de migrañas.

Además, se ha demostrado que el receptor 5-HT₆ también desempeña un papel en la ingestión de alimentos [*Neuropharmacology*, 41, 2001, 210-219].

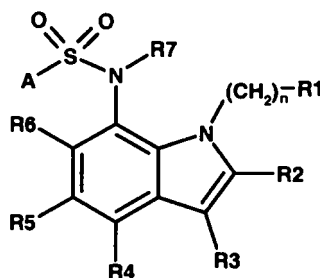
Las disfunciones alimentarias, particularmente la obesidad, son una amenaza seria y cada vez más frecuente para la salud de personas de todos los grupos de edad, puesto que incrementan el riesgo de desarrollar otras enfermedades graves e incluso mortales como la diabetes y las enfermedades coronarias.

Por consiguiente, un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos adecuados, en particular, como sustancias activas en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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.

Se ha descubierto que los compuestos de 7-indolilsulfonamida de fórmulas generales (Ia, Ib, Ic) descritos a continuación muestran afinidad por el receptor 5-HT₆.

Estos compuestos son por consiguiente adecuados para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados con la ingestión de alimentos, particularmente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, de la ansiedad, delo pánico, de la depresión, de los trastornos bipolares, de los trastornos cognitivos de la memoria, de los procesos de demencia senil, de las enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, de la esquizofrenia, de la psicosis o de la hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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.

Por tanto, un aspecto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (Ia)



(Ia)

en la cual

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo,

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 un radical heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

R⁷ representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

ES 2 327 846 T3

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

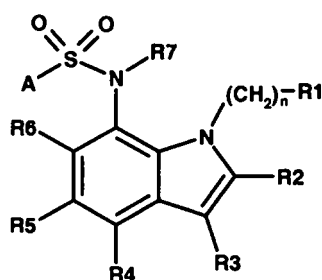
R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico, saturado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

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

n representa 0, 1, 2, 3 o 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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

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



(Ib)

en la cual

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 un 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 cada uno hidrógeno o un radical alifático C_1-C_4 , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

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

n representa 0, 1, 2, 3 o 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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

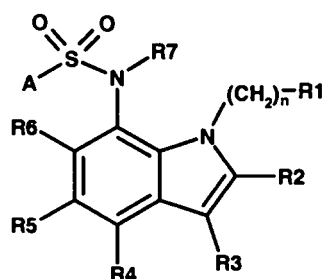
ES 2 327 846 T3

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

5

10

15



(Ic)

20

en la cual

25

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

30

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,

35

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

40

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,

45

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

50

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

n representa 0, 1, 2, 3 o 4;

55

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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

60

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

65

Si R^1 representa un radical cicloalifático saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, el cual está sustituido por uno o más sustituyentes y/o está condensado con un sistema anular cicloalifático mono- o bicíclico, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, opcionalmente al menos monosustituido, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1 -

ES 2 327 846 T3

C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo, más preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo.

5 Los heteroátomos de dicho radical cicloalifático y/o del sistema de anillo cicloalifático mono o bicíclico pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

10 Dicho radical cicloalifático puede contener 0, 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados del grupo mencionado anteriormente, preferiblemente contiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo mencionado anteriormente.

15 Si R⁸ y R⁹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro de anillo, y/o que puede estar condensado con un sistema anular mono o bicíclico, saturado o no saturado, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, opcionalmente al menos monosustituido, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente 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, más preferiblemente del grupo consistente en alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y bencilo.

20 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 adicionales, estos heteroátomos pueden, independientemente unos de otros, seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferiblemente nitrógeno como heteroátomo.

25 Dicho anillo heterocíclico puede contener 0, 1, 2, o 3 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo mencionado anteriormente, preferiblemente contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado del grupo mencionado anteriormente.

30 Si A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo y que puede estar enlazado vía un grupo alquilenilo, alquilenilo o alquinileno, a menos que se defina lo contrario, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente 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-fenilo, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, más preferiblemente del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, -O-fenilo, fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros, incluso más preferiblemente del grupo consistente en flúor, cloro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, -O-fenilo, radical fenilo opcionalmente al menos monosustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros.

40 Si uno o más de los anillos del sistema de anillo aromático mono o policíclico contiene uno o más heteroátomos, estos heteroátomos -como los heteroátomos del radical heteroarilo de 5 o 6 miembros antes mencionado- pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en nitrógeno, azufre y oxígeno.

45 Si el radical fenilo antes mencionado está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

50 Si el grupo alquilenilo, alquilenilo o alquinileno antes mencionado está sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente 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. Si dicho radical fenilo está él mismo sustituido por uno o más sustituyentes, cada uno de los sustituyentes puede preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.

60 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.

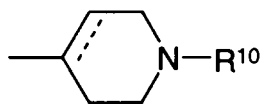
Aquellos expertos en la materia entienden que el término “condensado” indica que los anillos condensados comparten más de un átomo. Los términos “anulado” o “fusionado” pueden ser también utilizados para este tipo de unión.

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

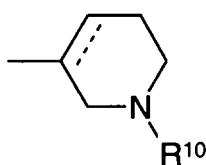
ES 2 327 846 T3

anular son de 5 o 6 miembros, más preferiblemente R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical seleccionado del grupo consistente en

5



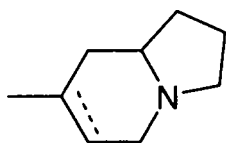
,



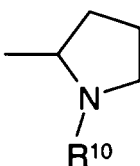
,

10

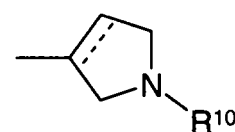
15



,



y



20

25

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

30

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

35

40

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^7 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenoilo C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo 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.

45

Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual 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 alquenoilo 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, con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o 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

50

55

R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual los anillos del sistema anular son de 5, 6 o 7 miembros y R^1-R^7 , A y n se definen como anteriormente.

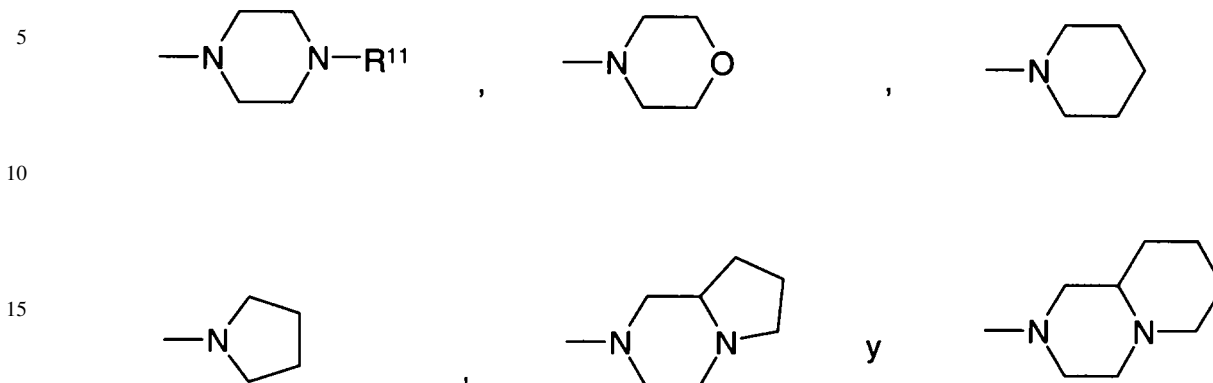
60

Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia), en la cual R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, con la condición de que R^8 y R^9 no representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o 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

65

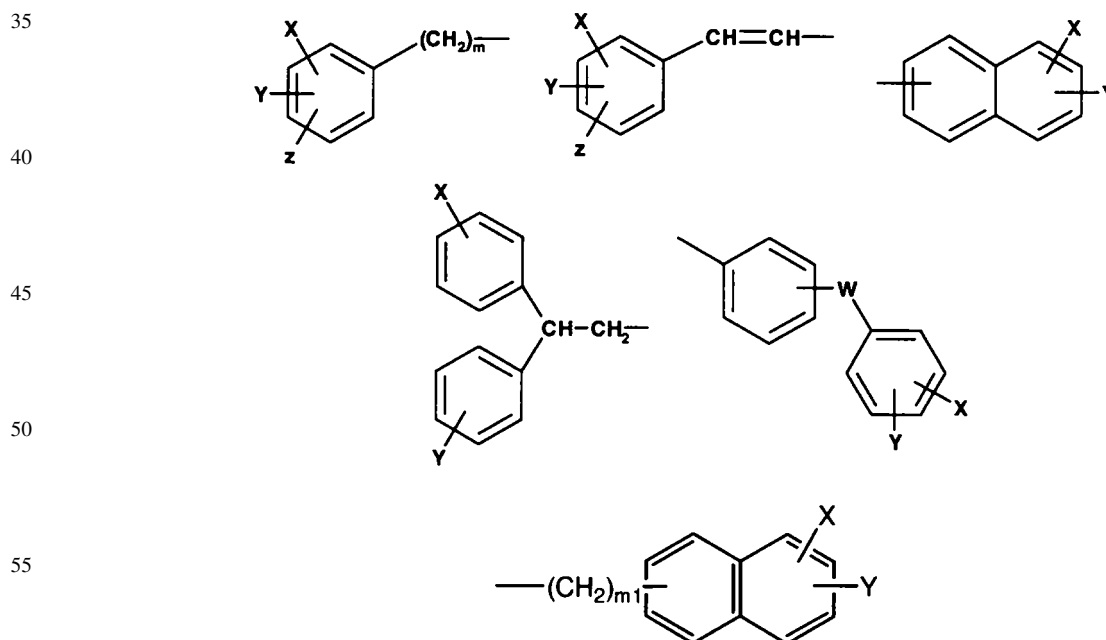
ES 2 327 846 T3

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



en la cual R¹¹, si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C₁-C₂, y R¹-R⁷, A y n se definen como anteriormente.

25 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquilenilo C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquilenilo C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



60 en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

65 W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

ES 2 327 846 T3

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

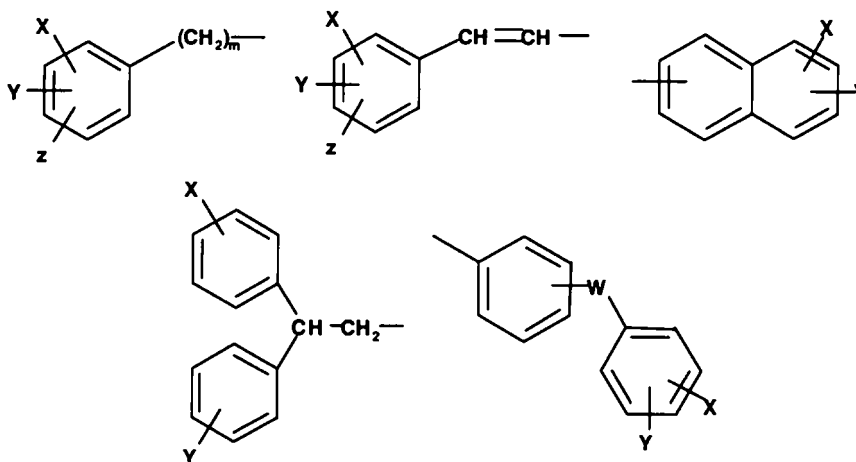
m1 es 1 o 2, preferiblemente 2,

5 y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo,

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

20



40

en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual 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 la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, y

50 m es 0, 1, 2, 3 o 4.

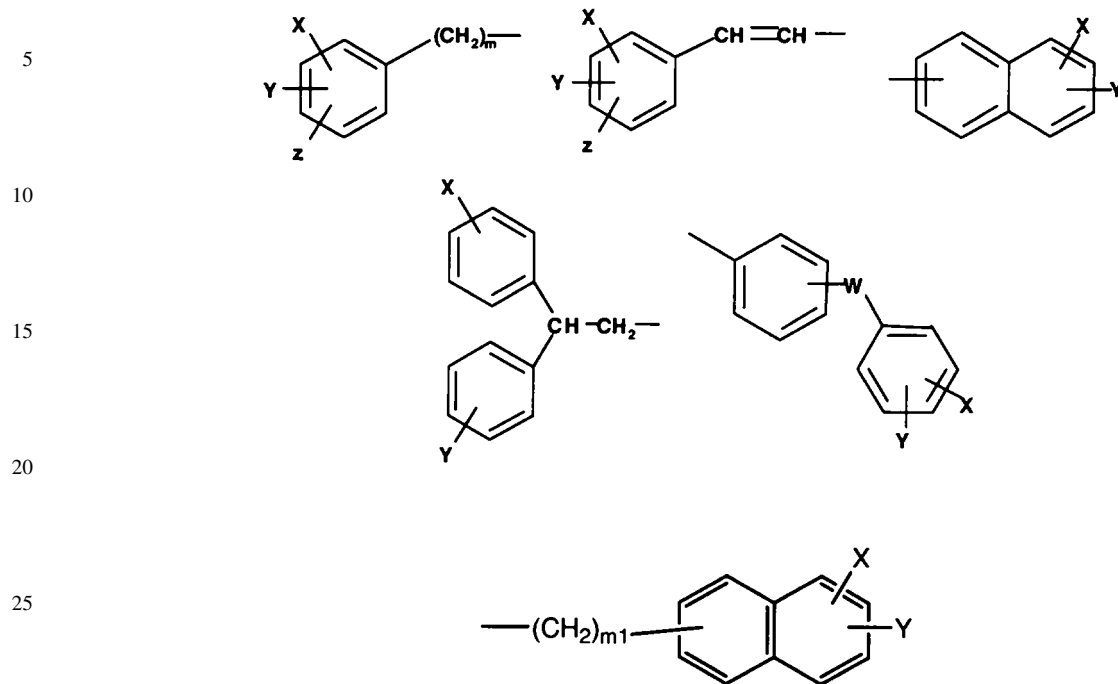
y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

55 Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ia) en la cual A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo consistente en benzo[b]tiofenil e imidazo[2,1-b]tiazolil que pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en cloro, metil y fenil y/o que pueden estar enlazados vía un grupo alquileo C₁₋₂,

60

65

o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual 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 la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4 y

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

Además se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula genera (Ia), en los cuales n es 0, 1, 2, 3 o 4; preferiblemente n es 1 o 2; más preferiblemente n es 2 y R¹ a R⁹ y A se definen como anteriormente.

Los mas preferidos de los derivados de sulfonamidas de general fórmula (Ib) son seleccionados del grupo consistente 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,

[8] 2-(naftalen-1-il)-N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-7-il}etanosulfonamida,

y sus correspondientes sales y solvatos.

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, incluso más preferiblemente R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂, y R¹, R⁷-R⁹, A y n se definen como anteriormente.

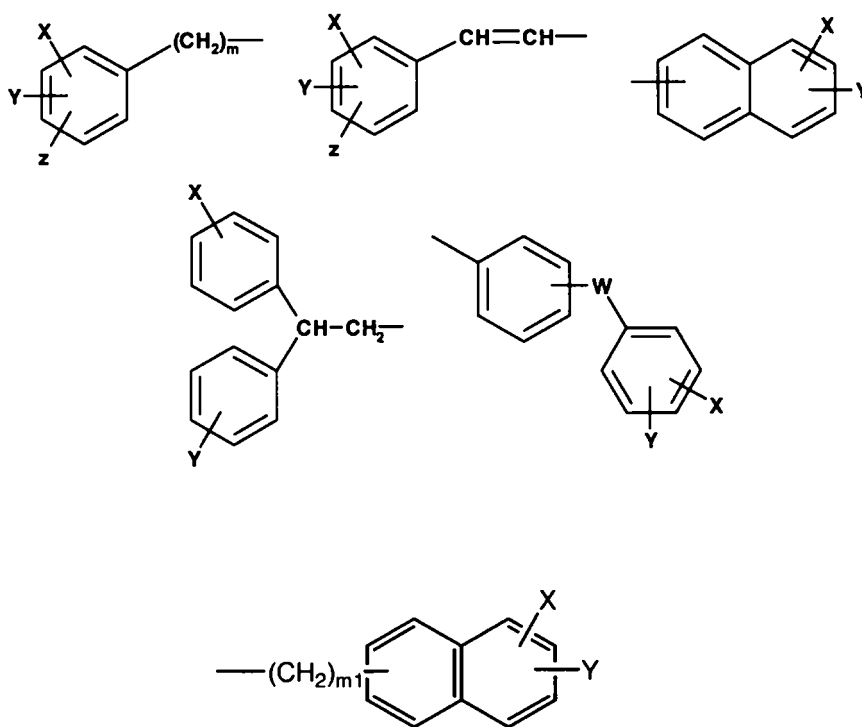
ES 2 327 846 T3

También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual 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 o un radical alquinilo 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 (Ib), en la cual 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.

Particularmente preferido son los derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib), en la cual 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 representan 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 cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alqueno C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinilo C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente 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 trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{12}R^{13}$, en la cual 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 la cual R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

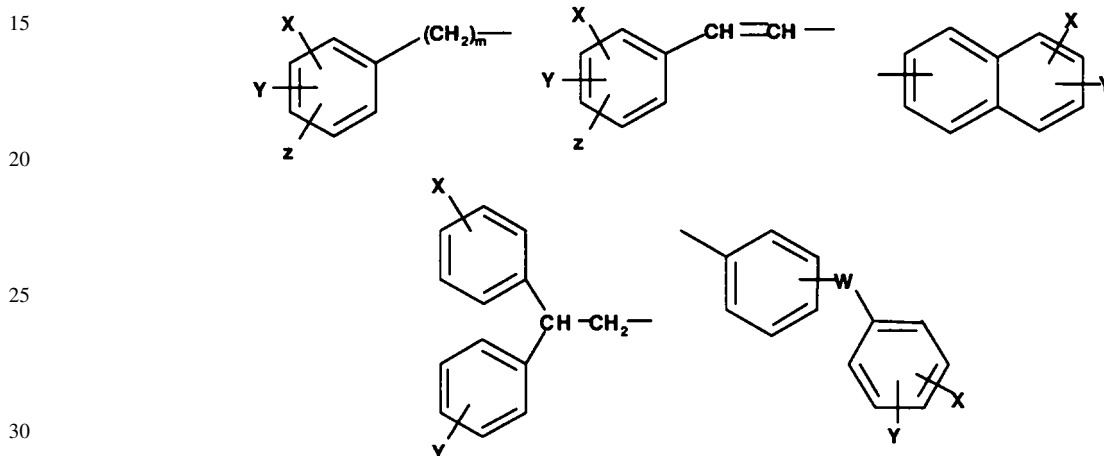
m1 es 1 o 2, preferiblemente 2,

y R^1-R^9 y n se definen como anteriormente.

ES 2 327 846 T3

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía 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 donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo,

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



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente 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 trifluorometil, un radical ciano y un radical $NR^{12}R^{13}$, en la cual 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 la cual R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, y

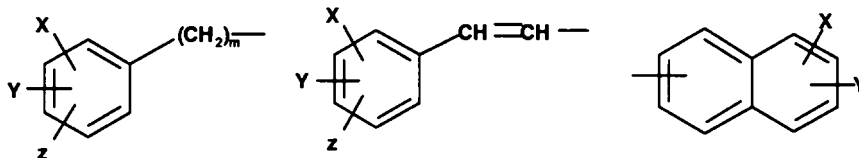
m es 0, 1, 2, 3 o 4.

y R^1-R^9 y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ib) en la cual A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo consistente en benzo[b]tiofenil e imidazo[2,1-b]tiazolil que pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en cloro, metil y fenil y/o que pueden estar enlazados vía un grupo alquileo C_{1-2} ,

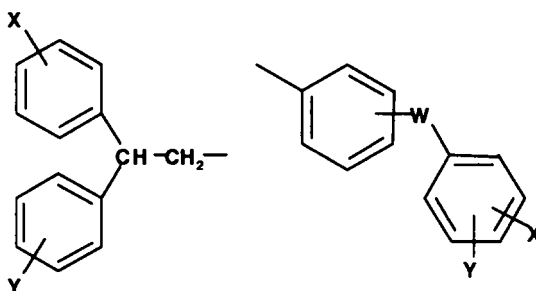
o un radical seleccionado del grupo consistente en

5



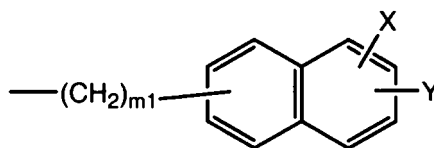
10

15



20

25



30

35 en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

40 W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4 y

45

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

Además se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula genera (Ib), en los cuales n es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente n es 1 o 2; más preferiblemente n es 2 y R¹ a R⁹ y A se definen como anteriormente.

50 Los mas preferidos de los derivados de sulfonamidas de general fórmula (Ib) son seleccionados del grupo consistente en:

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

55

[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,

60

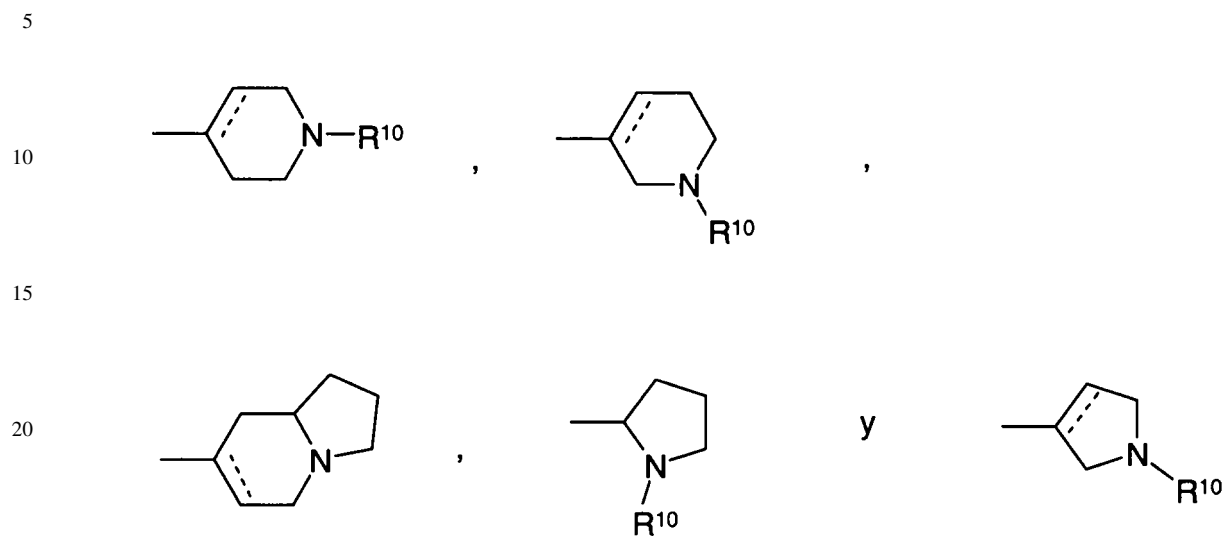
[4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

y sus correspondientes sales y solvatos.

65 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que

ES 2 327 846 T3

puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual los anillos del sistema anular son de 5 o 6 miembros, más preferiblemente R¹ representa un radical -NR⁸R⁹ o un radical seleccionado del grupo consistente en



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

35 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, incluso más preferiblemente R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, idénticos o diferentes, representa cada uno hidrógeno y R¹, R⁷-R⁹, A y n se definen como anteriormente.

40 También se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R⁷ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquino C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R⁷ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, 45 opcionalmente al menos monosustituido, incluso más preferiblemente R⁷ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₂ y R¹-R⁶, R⁸, R⁹, A y n se definen como anteriormente.

50 Además, también se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, 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,

o

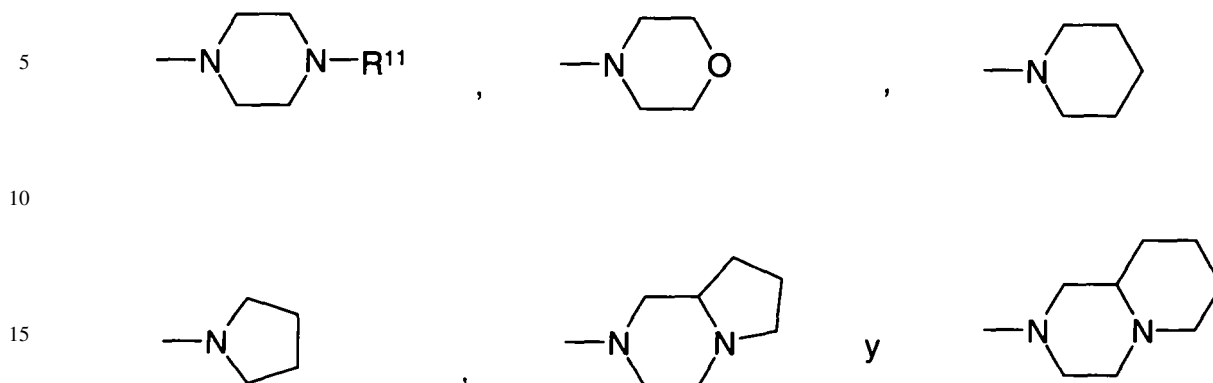
55 R⁸ y R⁹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo 60 como miembro de anillo, en el cual los anillos del sistema anular son de 5, 6 o 7 miembros y R¹-R⁷, A y n se definen como anteriormente.

Particularmente preferido es el uso de derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic), en la cual R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado,

65 o

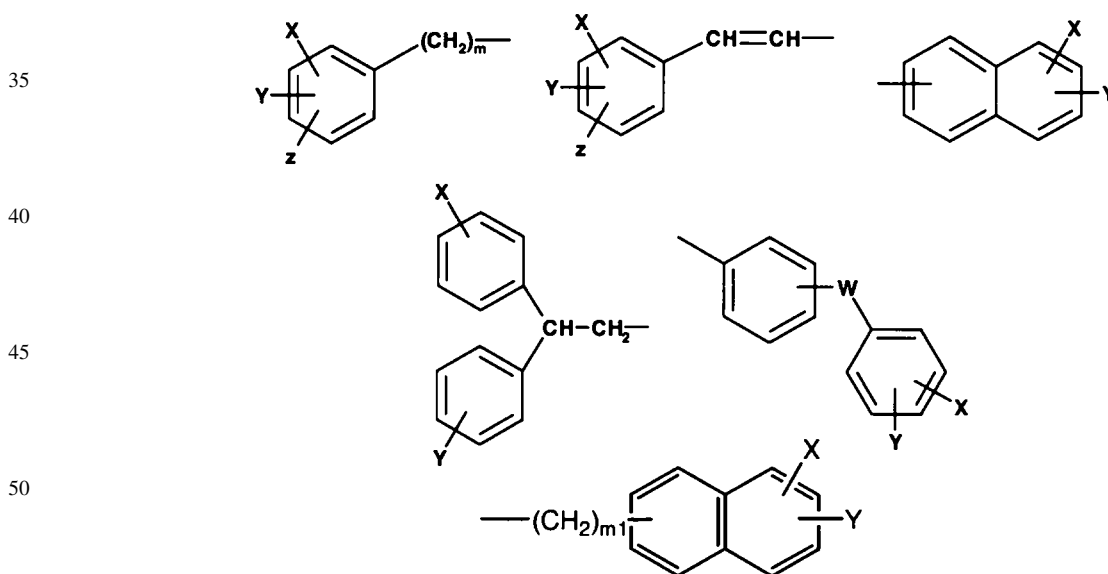
ES 2 327 846 T3

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



20 en la cual R¹¹, si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un radical bencilo, preferiblemente hidrógeno, o un radical alquilo C₁-C₂, y R¹-R⁷, A y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alqueno C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquénico C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquínico C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener un heteroátomo como miembro de anillo, preferiblemente A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros y en el cual uno o más de los anillos contiene(n) al menos un heteroátomo, o un radical seleccionado del grupo consistente en



55 en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

60 W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4, y

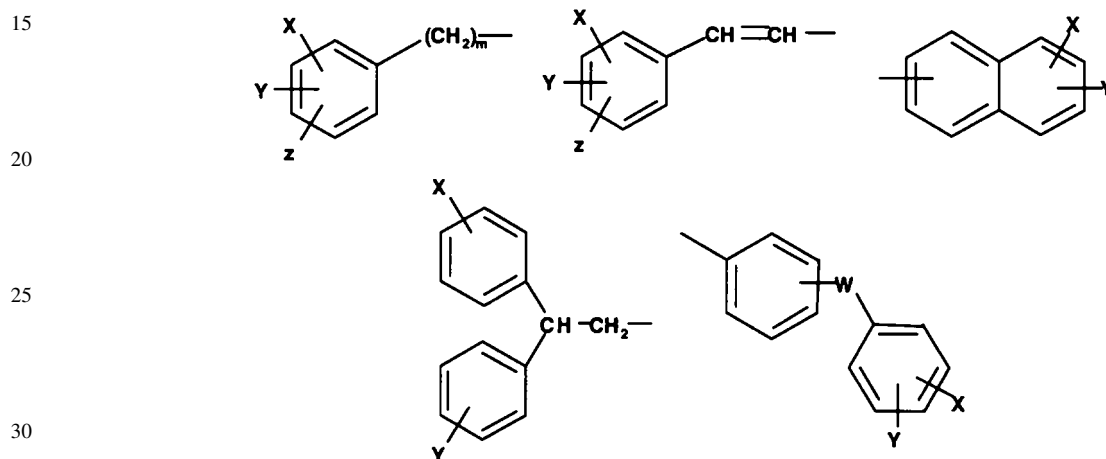
65 m₁ es 1 o 2, preferiblemente 2,

y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

ES 2 327 846 T3

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la cual A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileno C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo,

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



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

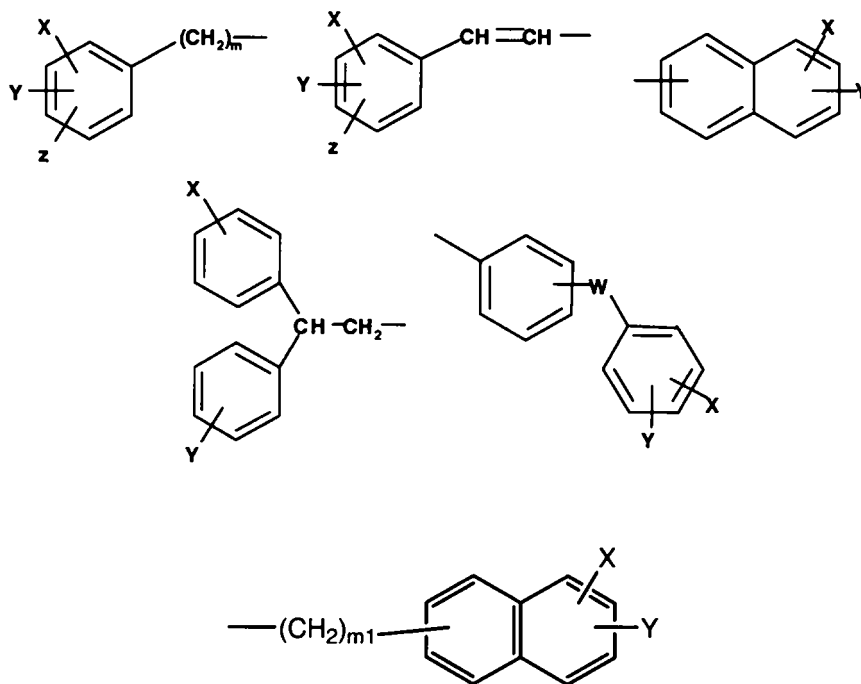
W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4.

y R¹-R⁹ y n se definen como anteriormente.

Además, se prefieren derivados de sulfonamidas de fórmula general (Ic) en la cual A representa un radical heteroarilo seleccionado del grupo consistente en benzo[b]tiofenil e imidazo[2,1-b]tiazolil que pueden estar sustituidos por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en cloro, metil y fenil y/o que pueden estar enlazados vía un grupo alquileo C₁₋₂,

o un radical seleccionado del grupo consistente en



en el cual X, Y, Z son cada uno seleccionados independientemente del grupo consistente en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ lineal o ramificado, alquiltio C₁-C₆ lineal o ramificado, un radical trifluorometil, un radical ciano y un radical NR¹²R¹³, en la cual R¹² y R¹³, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

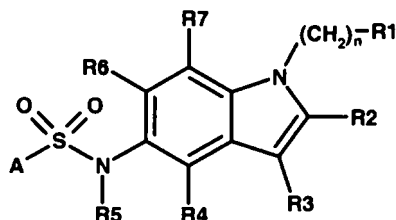
W representa un enlace químico sencillo entre los dos anillos, un grupo CH₂, O, S o un radical NR¹⁴, en la cual R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado,

m es 0, 1, 2, 3 o 4 y

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

Además se prefieren derivados de sulfonamida de fórmula genera (Ic), en los cuales n es 0, 1, 2, 3 o 4; preferiblemente n es 1 o 2; más preferiblemente n es 2 y R¹ a R⁹ y A se definen como anteriormente.

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



(Ic)

en la cual

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹,

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

R⁷ representa hidrógeno,

ES 2 327 846 T3

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

o

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

A representa un radical arilo o heteroarilo seleccionado del grupo consistente en fenil, naftil, benzo[b]tiofenil y imidazo[2,1-b]tiazolil, que puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente en cloro, metil y fenil y/o el cual puede estar unido por vía 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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

Los mas preferidos de los derivados de sulfonamidas de general fórmula (Ic) son seleccionados del grupo consistente en:

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

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

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

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

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

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

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

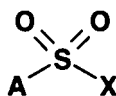
[8] 2-(naftalen-1-il)-N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1*H*-indol-7-il}etanosulfonamida,

y sus correspondientes sales y solvatos.

La presente invención se refiere igualmente a las sales, preferiblemente, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas general (Ia) y/o (Ib) y/o (Ic), preferiblemente las sales de adición de ácidos minerales, más preferiblemente las sales de adición de ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y las sales de ácidos orgánicos, más preferiblemente de ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, camforsulfónico, etc.

A continuación la expresión derivados de sulfonamidas de formula general (I) se refiere a uno o más compuestos de fórmula general (Ia) y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ib) y/o a uno o más compuestos de la fórmula general (Ic), respectivamente, y opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

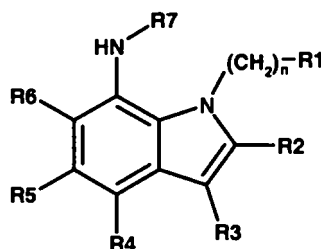
Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual R¹-R⁹, n y A tienen la significación indicada anteriormente, según el cual al menos un compuesto de fórmula general (II),



(II)

ES 2 327 846 T3

en la cual A tiene la significación mencionada 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)

en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación mencionada anteriormente, o uno de sus derivados adecuadamente protegido, y, si es 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 el arte de la técnica.

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 dialquílico, más preferiblemente éter dietílico, o un éter cíclico, más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo orgánico halogenado, más preferiblemente cloruro de metileno o cloroformo, un alcohol, más preferiblemente metanol o etanol, un disolvente dipolar aprótico, más preferiblemente acetonitrilo, piridina o dimetilformamida, o cualquier otro medio de reacción adecuado. Naturalmente, también pueden utilizarse mezclas de al menos dos de las clases de compuestos mencionadas o de al menos dos compuestos de una clase.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base inorgánica, más preferiblemente hidróxidos 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 de 0°C hasta la temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 25°C, y el tiempo de reacción está comprendido preferiblemente de 5 minutos hasta 24 horas.

El derivado de sulfonamida de fórmula general (I) resultante puede ser purificado y/o aislado de acuerdo con métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.

Preferiblemente, los derivados de sulfonamida de fórmula general (I) pueden aislarse evaporando el medio de reacción, añadiendo agua y, si es necesario, ajustando el pH para que se obtenga como un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua, preferiblemente cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Los compuestos de fórmula general (II) son accesibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo, por métodos análogos a los descritos en la bibliografía [E.E. Gilbert, *Synthesis*, 1969, 1, 3]. Los compuestos de fórmula general (III) pueden también ser preparados según métodos estándar conocidos en el arte de la técnica, como por ejemplo métodos análogos a los descritos en: [Abou-Gharbia, Magid; Patel, Usha; Tokolics, Joseph; Freed, Meier. *European Journal of Medicinal Chemistry* (1988), 23(4), 373-7]. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

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 cual R¹-R⁶, R⁸, R⁹ n y A tienen la significación indicada anteriormente y R⁷ representa un radical alquilo, preferiblemente con C₁-C₆, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, también pueden prepararse por alquilación de un derivado de sulfonamida de fórmula general (I), en la cual R¹-R⁶, R⁸, R⁹ n y A tienen la significación indicada anteriormente y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, con un halogenuro de alquilo o un sulfato de dialquilo.

La reacción de alquilación se efectúa preferentemente en presencia de una base adecuada tal, más preferiblemente en presencia de hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos, hidruros metálicos, alcóxidos metálicos, incluso más preferiblemente metóxido sódico o terbutóxido potásico, compuestos organometálicos, incluso más preferiblemente butililitio o terbutililitio, en presencia de un medio de reacción orgánico, más preferiblemente éter dialquílico, inclu-

ES 2 327 846 T3

so más preferiblemente éter dietílico, o un éter cíclico, incluso más preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, un hidrocarburo, incluso más preferiblemente tolueno, un alcohol, incluso más preferiblemente 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 de 0°C hasta la temperatura de ebullición del medio de reacción, y los tiempos de reacción están comprendidos preferiblemente de 1 hasta 24 horas.

El derivado de sulfonamida resultante de fórmula general (I) puede ser aislado preferiblemente por filtración, concentrando el filtrado a presión reducida, añadiendo agua y, si es necesario, ajustando el pH para que se obtenga un sólido que pueda aislarse por filtración; o bien puede extraerse con un disolvente inmiscible en agua, preferiblemente cloroformo y purificarse por cromatografía o recristalización de un disolvente adecuado.

Las sales, preferiblemente las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, preferiblemente por reacción con un ácido mineral, más preferiblemente por reacción con ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico o por reacción con ácidos orgánicos, más preferiblemente por reacción con ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, etc., en un disolvente apropiado, preferiblemente metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo, acetonitrilo o acetona obteniéndose las sales resultantes mediante el uso de las técnicas habituales para 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 ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y las sales de adición de ácidos orgánicos, más preferiblemente ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

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

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas en la preparación de los reactantes 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 los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

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

Otro aspecto 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, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Otro aspecto 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 relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Otro aspecto 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 relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Este medicamento es mas para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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 prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende 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 relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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 de acuerdo con la presente invención es particularmente adecuado para administración a mamíferos, incluido el hombre. El medicamento puede administrarse preferiblemente a todos los grupos de edad, a saber, niños, adolescentes y adultos.

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

o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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 la 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 relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad) en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos, referiblemente para la fabricación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib) anterior, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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 prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad) y otros trastornos mediados por el receptor 5-HT₆ de la serotonina en humanos y/o animales, preferiblemente en mamíferos, más preferiblemente en humanos.

Otro 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 relación 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 prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados 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, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente de la diabetes tipo II que es causada por la obesidad, para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome del colon irritable, para la

mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos bipolares, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/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.

La preparación de las composiciones farmacéuticas correspondientes así como de los medicamentos formulados puede efectuarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ejemplo, a partir de los índices de "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms", Second Edition, Aulton, M.E. (ED. Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Second Edition, Swarbrick, J. 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 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. And Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

Las composiciones farmacéuticas, así como los medicamentos formulados preparados según la presente invención, pueden, 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 relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable correspondiente o un solvato correspondiente, comprender otras sustancias auxiliares convencionales conocidas en el arte de la técnica, como excipientes, rellenos, disolventes, diluyentes, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes matriciales y/o aglutinantes.

Como también saben los expertos en el arte de la técnica, la elección de las sustancias auxiliares y las cantidades de los mismos dependen de la vía de administración pretendida, por ejemplo, rectal, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, oral, intranasal, bucal, oral o tópica.

Medicamentos adecuados para administración oral son, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas o multiparticulados, como gránulos o *pellets*, opcionalmente sometidos a compresión en comprimidos, llenados en cápsulas o suspendidos en soluciones, suspensiones o líquidos adecuados.

Medicamentos adecuados para administración parenteral, tópica o inhalatoria pueden seleccionarse preferiblemente de un grupo consistente en soluciones, suspensiones, preparaciones secas rápidamente reconstituibles y también preparaciones para pulverización.

Medicamentos adecuados, para uso oral o percutáneo pueden liberar los compuestos de sulfonamida de fórmula general (I) de forma retardada, siendo la preparación de estos medicamentos de liberación retardada generalmente conocidos en el arte de la técnica.

Las formas adecuadas de liberación retardada, así como los materiales y métodos para su preparación, son conocidos en el arte de la técnica, por ej. a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbone, M.J. 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) y de 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. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

El medicamento de la presente invención para administración también puede tener al menos un recubrimiento entérico que se disuelve en función del pH. Gracias a este recubrimiento, el medicamento puede pasar sin disolver por el estómago y los compuestos de la fórmula general I sólo se liberan en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7,5. Los materiales y métodos adecuados para la preparación de recubrimientos entéricos también son conocidos en el arte de la técnica.

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

La cantidad de principio activo a administrar al paciente varía en función del peso del mismo, la vía de administración, la indicación y la gravedad del trastorno. Habitualmente, se administran de 1 mg a 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*Unión al receptor serotonina 5HT₆*

5 Membranas de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es de 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es de 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth y col [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents to 5-Hydroxytryptamine-6 and Hydroxytryptamine-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con ligeras modificaciones. La membrana comercial se diluye (dilución 1:40) con el tampón de binding: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0,5 mM EDTA (pH 7,4). El radioligando utilizado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM siendo el volumen final de 200 μl. La incubación se inicia por la adición de 100 μl de la suspensión de membrana, (≈ 22,9 μg proteína de membrana), y se prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. La incubación se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polyethylenimina al 0,5 %.

10 Los filtros se lavan tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 100 μM de serotonina. Los ensayos se realizan por triplicado. Las constantes de inhibición (K_i, nM) se calculan por análisis de regresión no lineal utilizando el programa EBDA/LIGAND [Munson and Rodbard, Analytical Biochemistry, 1980, 107, 220].

Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

25 *Medición de la ingestión de alimento (modelo conductual)*

Se utilizan ratas W macho (200-270 g) procedentes de Harlan, S.A. Los animales son aclimatados en el estabulario durante al menos 5 días antes de someterlos a cualquier tratamiento. Durante este periodo, los animales son alojados (en grupos de cinco) en jaulas translúcidas y tienen libre acceso a agua y comida. Al menos 24 horas antes de iniciar el tratamiento, los animales son alojados en jaulas individuales.

A continuación se determina el efecto agudo de los derivados de sulfonamidas de fórmula (I) usados inventivamente sobre la ingestión de alimento de ratas en ayunas, como sigue:

35 Las ratas se mantienen en ayunas durante 23 horas en sus jaulas individuales. Tras este periodo, se les administra por vía oral o intraperitoneal una dosis de una composición que contenga un derivado de sulfonamida de fórmula general (I) o una composición correspondiente (vehículo) sin dicho derivado de sulfonamida. Inmediatamente después, se deja a la rata con comida pesada previamente y se mide la ingestión de comida acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

Este método de medición de la ingestión de alimento también está descrito en publicaciones de Kask y col., European Journal of Pharmacology 414 (2001), 215-224 y de Tumbull y col., Diabetes, Vol. 51, August 2002. Las descripciones bibliográficas respectivas se incorporan por referencia y forman parte de la revelación.

45 En los ejemplos siguientes se indica la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también la afinidad por el receptor 5HT₆ de la serotonina así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

50

Ejemplos

Ejemplo 1

55

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

A una solución de 122 mg (0,6 mMol) de 7-amino-3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol en 2 ml de dimetilformamida y 116 mg de N-etildiisopropilamina se le añadieron 149,5 mg (0,66 mMol) de cloruro de naftaleno-1-sulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se evaporó a sequedad, se alcalinizó ligeramente con solución de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó repetidamente con agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se separó y se secó con sulfato sódico anhidro. La solución orgánica fue evaporada a sequedad y el sólido resultante fue purificado cromatográficamente, se obtuvieron 120 mg (51%) de N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-7-il]naftaleno-1-sulfonamida como un sólido crema.

65

ES 2 327 846 T3

Ejemplo 2

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

- 5 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 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo se obtuvieron 80 mg (30%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillento.

10 Ejemplo 3

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

- 15 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 se obtuvieron 27 mg (11%), del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido crema.

Ejemplo 4

20

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

- 25 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 se obtuvieron 69 mg (27%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido crema.

Ejemplo 5

30

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

- 35 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 se obtienen 146 mg (51%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillo.

Ejemplo 6

40

Preparación de N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-7-il}naftaleno-1-sulfonamida

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 se obtienen 120 mg (48%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillo.

45

Ejemplo 7

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

- 50 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 se obtienen 100 mg (37%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillo.

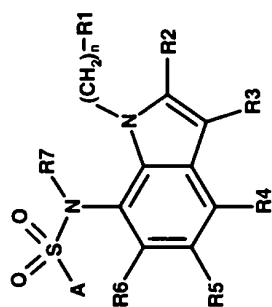
55 Ejemplo 8

Preparación de 2-(naftalen-1-il)-N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-7-il}etanosulfonamida

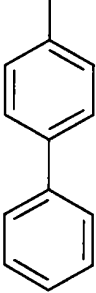
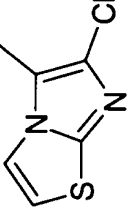
- 60 A partir de 137 mg (0,6 mMol) de 7-amino-1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol y 168 mg (0,66 mMol) de cloruro de 2-(naftalen-1-il)etanosulfonilo se obtienen 130 mg (49%) del compuesto referido, por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, como un sólido amarillo.

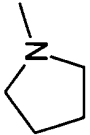
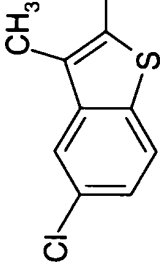
Los rendimientos son indicativos y no se realizó ningún esfuerzo añadido para mejorarlos.

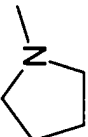
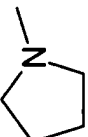

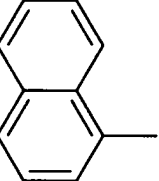
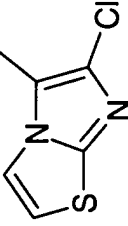
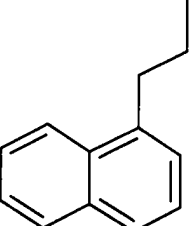
- 65 El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos objeto de la presente invención se indican en la tabla siguiente



Ex	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(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); 6,60(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)
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-d6)

Ex	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)
3	(CH ₃) ₂ N-	H	H	H	H	H	H	2		137-140	2943, 1481, 1332, 1316, 1158, 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)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	n	A	p.f. °C	¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente)
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	H	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	H	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	H	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)
		2								
		2								
		2								

ES 2 327 846 T3

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 2 gramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones son preparadas mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y 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.

10 Ejemplo de fórmula por comprimido:

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

30

35

40

45

50

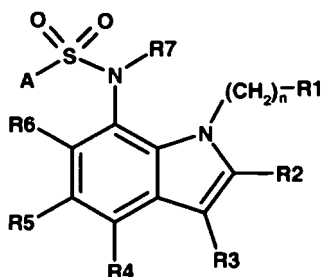
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia),



(Ia),

en la cual

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

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

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 representan al mismo tiempo hidrógeno, y si uno de ellos, R^8 o 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 con al menos cinco átomos de carbono, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o

R^8 y R^9 junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular 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 de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar enlazado vía un grupo alquileo, alquilenilo o alquinileno opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n representa 0, 1, 2, 3 o 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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R^1 representa un radical $-NR^8R^9$ o un radical cicloalifático de 5 o 6 miembros saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual los anillos del sistema anular son de 5 o 6 miembros.

ES 2 327 846 T3

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 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 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.

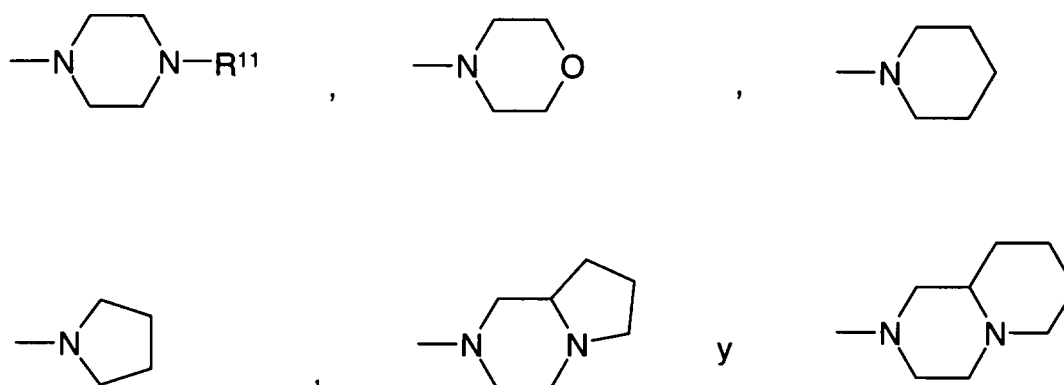
4. Compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque R^7 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino C_2-C_6 lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

5. Compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizado** porque R^8 y R^9 , idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alqueno C_2-C_{10} lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquino 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 o 6 miembros, saturado o no saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo más como miembro del anillo y/o que puede estar condensado con un sistema anular cicloalifático mono o bicíclico, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo, en el cual los anillos del sistema anular son de 5, 6 o 7 miembros.

6. Compuesto de acuerdo con 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 consistente en



en la cual R^{11} , si está presente, representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado o un radical bencilo.

7. Compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede estar enlazado vía un grupo alqueno C_1-C_6 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquino C_2-C_6 opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo.

8. Compuesto de fórmula general (Ia) de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del grupo consistente en:

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

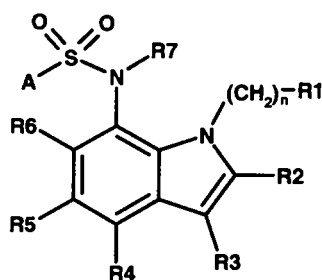
[6] N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-7-il}naftaleno-1-sulfonamida,

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

[8] 2-(naftalen-1-il)-N-{1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-indol-7-il}etanosulfonamida,

y sus correspondientes sales y solvatos.

9. Un compuesto derivado de sulfonamida de fórmula general (Ib),



(Ib),

en la cual

R¹ representa un radical -NR⁸R⁹,

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 un radical heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido,

R⁷ representa hidrógeno o un radical alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un radical alifático C₁-C₄, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, que puede estar enlazado vía un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo opcionalmente al menos monosustituido y/o que puede contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo en uno o más de sus anillos,

n representa 0, 1, 2, 3 o 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 relación de mezcla, o una sal del mismo, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable correspondiente, o un solvato correspondiente.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** porque 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 alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, **caracterizado** porque R⁷ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical alquenilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido o un radical alquinilo C₂-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido.

12. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizado** porque R⁸ y R⁹, idénticos o diferentes, representan cada uno hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido con la condición de que R⁸ y R⁹ no representan al mismo tiempo hidrógeno.

13. Compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 12, **caracterizado** porque A representa un sistema de anillo aromático mono o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, en el cual el (los) anillo(s) tiene(n) 5 o 6 miembros, que puede(n) estar enlazado(s) vía un grupo alquileo C₁-C₆ opcionalmente al menos monosustituido, un grupo alquenileo C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo alquinileo C₂-C₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o donde el (los) anillo(s) puede(n) contener al menos un heteroátomo como miembro de anillo.

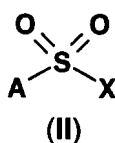
ES 2 327 846 T3

14. Compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 13, seleccionado del grupo consistente en:

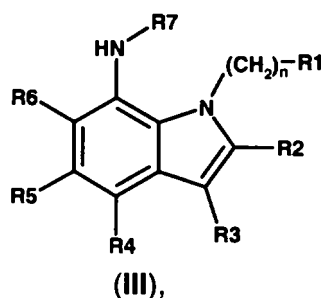
- [1] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]naftaleno-1-sulfonamida,
- [2] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-5-cloro-3-metilbenzo[*b*]tiofeno-2-sulfonamida,
- [3] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-4-fenilbencenosulfonamida,
- [4] N-[1-(2-dimetilaminoetil)-1*H*-indol-7-il]-6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-sulfonamida

y sus correspondientes sales y solvatos.

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



en la cual A tiene la significación según una o más de las reivindicaciones 1-14 y X es un grupo saliente aceptable, se hace reaccionar con al menos un 7-aminoindol de fórmula general (III), o uno de sus derivados convenientemente protegidos;



en la cual R¹-R⁷ y n tienen la significación según una o más de las reivindicaciones 1-14; para obtener la correspondiente sulfonamida y opcionalmente, a partir de esta se pueden eliminar los grupos protectores si es necesario.

16. Procedimiento para la obtención de un derivado de sulfonamida de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o más de las reivindicaciones 1-14, en la cual R¹-R⁶, R⁸ y R⁹, n y A tienen la significación según una o más de las reivindicaciones 1-14 y R⁷ representa alquilo C₁-C₆, 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 cual R¹-R⁶, R⁸, R⁹ n y A tienen la significación indicada en las reivindicación 1-14, y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, se hace reaccionar con un halogenuro de alquilo o sulfato de dialquilo.

17. Procedimiento para la preparación de las sales de los compuestos de fórmula general (Ia) y/o (Ib), según una o más de las reivindicación 1-14, 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 apropiado.

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

19. Medicamento según la reivindicación 18 para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los desordenes o enfermedades relacionados con la ingestión de alimentos, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), para la prevención y/o el tratamiento de transtornos del tracto gastrointestinal, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad).

ES 2 327 846 T3

20. Medicamento según la reivindicación 19, donde el desorden o enfermedad relacionado con la ingestión de alimentos se selecciona del grupo consistente en regulación del apetito y mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 5 21. Medicamento según la reivindicación 19, donde la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
22. Medicamento según la reivindicación 19, donde el trastorno del tracto gastrointestinal es síndrome del colon irritable.
- 10 23. Medicamento según la reivindicación 19, donde la depresión es trastorno bipolar.
24. Medicamento según la reivindicación 19, donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple.
- 15 25. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.
26. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de un desorden o enfermedad relacionado con la ingestión de alimentos.
- 20 27. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito.
28. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 25 29. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.
- 30 30. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
31. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia.
- 35 32. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.
- 40 33. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente).
34. Uso según la reivindicación 33, donde la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
- 45 35. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal.
36. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
- 50 37. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
38. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.
- 55 39. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos bipolares.
- 60 40. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los transtornos cognitivos de la memoria.
41. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.
- 65 42. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

ES 2 327 846 T3

43. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson.
- 5 44. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Huntington.
45. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.
- 10 46. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple.
47. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.
- 15 48. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad).
49. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.
- 20 50. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.
- 25 51. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1-8 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
52. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 y opcionalmente uno o más excipientes farmacológicamente aceptables.
- 30 53. Medicamento según la reivindicación 52 para la regulación del receptor 5-HT₆, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o enfermedades relacionados con la ingestión de alimentos, para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad, de la bulimia, de la anorexia, de la caquexia o de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), para la prevención y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, para la mejora de la cognición, para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos de la memoria, procesos de demencia senil, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, psicosis o hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad).
- 35 54. Medicamento según la reivindicación 53, donde el trastorno o enfermedad relacionado con la ingestión de alimentos se selecciona del grupo consistente en regulación del apetito y mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
- 40 55. Medicamento según la reivindicación 53, donde la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
- 45 56. Medicamento según la reivindicación 53, donde el trastorno del tracto gastrointestinal es síndrome del colon irritable.
- 50 57. Medicamento según la reivindicación 53, donde la depresión es un trastorno bipolar.
58. Medicamento según la reivindicación 53, donde la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo consistente en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple.
- 55 59. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la regulación del receptor 5-HT₆.
- 60 60. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o enfermedades relacionados con la ingestión de alimentos.
- 60 61. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la regulación del apetito.
- 65 62. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal.
63. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.

ES 2 327 846 T3

64. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la bulimia.
- 5 65. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la anorexia.
66. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la caquexia.
- 10 67. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente).
68. Uso según la reivindicación 67, donde la diabetes de tipo II es diabetes de tipo II causada por obesidad.
- 15 69. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del tracto gastrointestinal.
70. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento del síndrome de colon irritable.
- 20 71. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la ansiedad.
- 25 72. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la depresión.
73. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de trastornos bipolares.
- 30 74. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los trastornos cognitivos de la memoria.
75. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los procesos de demencia senil.
- 35 76. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Alzheimer.
- 40 77. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Parkinson.
78. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedad de Huntington.
- 45 79. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de esclerosis múltiple.
80. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de las demencias en las que predomina un déficit de cognición.
- 50 81. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la psicosis.
- 55 82. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la hiperkinesia infantil (ADHD, déficit de atención/hiperactividad).
83. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de los desordenes del sistema nervioso central.
- 60 84. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la esquizofrenia.
85. Uso de al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 9-14 para la preparación de un medicamento para la mejora de la cognición.
- 65