

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 385**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/551** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2014 PCT/EP2014/058145**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14173901**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2014 E 14718622 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2989104**

54 Título: **Compuestos de pirazino-[1,2-a]indol, su preparación y uso en medicamentos**

30 Prioridad:

**23.04.2013 EP 13382145**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.04.2020**

73 Titular/es:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)  
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta  
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MERCE-VIDAL, RAMÓN;  
DÍAZ FERNÁNDEZ, JOSÉ LUIS y  
ALMANSA ROSALES, CARMEN**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 754 385 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

Compuestos de pirazino-[1,2-a]indol, su preparación y uso en medicamentos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, particularmente en terapia para el dolor.

10 **Antecedentes**

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las proteínas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades diana. Una clase importante de estas proteínas son los receptores sigma ( $\sigma$ ), receptores de la superficie celular del sistema nervioso central (SNC) que pueden estar relacionados con los efectos disfóricos, alucinógenos y cardioestimulantes de los opioides. A partir de estudios de la biología y función de receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos de receptores sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos del movimiento tales como distonía y discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con corea de Huntington o síndrome de Tourette y en enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha notificado que el ligando de receptores sigma conocido rimcazol muestra clínicamente efectos en el tratamiento de psicosis (Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferente por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como SKF-10047, (+)-ciclazocina y (+)-pentazocina y también por algunos narcolépticos tales como haloperidol.

25 “El/los receptor(es) sigma” tal como se usa en esta solicitud se conoce(n) bien y se define(n) usando la siguiente cita: Este sitio de unión representa una proteína típica diferente de receptores de opioides, NMDA, dopaminérgicos y otras familias de receptores de hormonas o neurotransmisores conocidos (G. Ronsisvalle *et al*. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

30 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden diferenciarse por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacológicamente activos. SKF-10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 ( $\sigma$ -1), y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma 2 ( $\sigma$ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos.

35 El receptor sigma-1 es un receptor de tipo no opiáceo expresado en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso central, ovarios, testículos, placenta, glándula suprarrenal, bazo, hígado, riñón, tubo digestivo) así como en el desarrollo embrionario desde sus fases más tempranas, y está implicado aparentemente en un gran número de funciones fisiológicas. Se ha descrito su alta afinidad por diversos compuestos farmacéuticos, tales como por SKF-10047, (+)-pentazocina, haloperidol y rimcazol, entre otros, ligandos conocidos con actividad analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antiamnésica, antipsicótica y neuroprotectora. El receptor sigma-1 es de gran interés en farmacología en vista de su posible papel fisiológico en procesos relacionados con analgesia, ansiedad, adicción, amnesia, depresión, esquizofrenia, estrés, neuroprotección, psicosis y trastornos del estado de ánimo [Kaiser *et al* (1991) *Neurotransmissions* 7 (1): 1-5], [Walker, J.M. *et al*, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355], [Bowen W.D. (2000) *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74: 211-218] y [Hayashi, T. *et al*, *Drugs of the Future* 2009, 34 (2), 137].

45 El receptor sigma-2 también se expresa en numerosos tejidos de mamíferos adultos (por ejemplo, sistema nervioso, sistema inmunitario, sistema endocrino, hígado, riñón). Los receptores sigma-2 pueden ser componentes de una nueva ruta de apoptosis que puede desempeñar un papel importante en la regulación de la proliferación celular o en el desarrollo celular. Esta ruta parece consistir en receptores sigma-2 unidos a membranas intracelulares, ubicadas en orgánulos que almacenan calcio, tales como el retículo endoplasmático y las mitocondrias, que también tienen la capacidad de liberar calcio de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

50 Los ligandos de receptores sigma-2, especialmente agonistas, pueden usarse como agentes antineoplásicos a dosis que inducen apoptosis o a dosis subtóxicas en combinación con otros agentes antineoplásicos para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo usar dosis inferiores del agente antineoplásico y reducir considerablemente sus efectos adversos.

60 Adicionalmente, los ligandos de receptores sigma-2, especialmente antagonistas, pueden ser útiles como agentes para mejorar los efectos de debilitamiento de la discinesia retardada que aparecen en pacientes debido a tratamiento crónico de psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

65 No se conocen ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por sitios sigma incluyen modulación de la función del receptor de glutamato,

respuesta a neurotransmisores, neuroprotección, comportamiento y cognición (Quirion, R. *et al.* Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han dado a entender que los sitios de unión sigma (receptores) son elementos plasmalémicos de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos fármacos que se ha notificado que son ligandos sigma selectivos (Hanner, M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en el SNC, sistemas inmunitario y endocrino ha sugerido una posibilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo a encontrar ligandos eficaces. Se han notificado diferentes ligandos de receptores sigma.

Por ejemplo, el documento WO2007098961A1 describe derivados de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno que tienen actividad farmacológica hacia el receptor sigma.

En el documento WO2007121976A1 se dan a conocer derivados de espiro[benzopirano] y espiro[benzofurano] con actividad farmacológica sobre los receptores sigma.

En el documento WO2006021463A1 también se han notificado derivados de pirazol que presentan un grupo pirazol condensado con un anillo de cicloalquilo como ligandos sigma.

Los documentos WO2008055932A1 y WO2008055933A1 tratan sobre compuestos de 1,2,4 y 1,2,3-triazol, respectivamente, que tienen actividad hacia los receptores sigma.

El documento WO2009071657A1 también notifica compuestos triazólicos tricíclicos que tienen actividad hacia los receptores sigma.

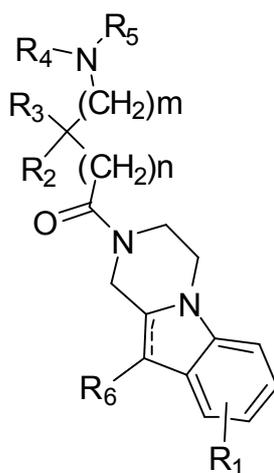
El documento US3317524A da a conocer 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indoles sustituidos y productos intermedios en la preparación de los mismos, útiles como agentes antiinflamatorios, como depresores del sistema nervioso central, como analgésicos y como anticonvulsivos.

A pesar de estos antecedentes, todavía existe una necesidad de hallar compuestos adicionales que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean preferiblemente tanto eficaces como selectivos, así como que tengan potencialmente buenas propiedades de "capacidad farmacológica", es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

### Breve descripción de la invención

La presente invención divulga compuestos de pirazino-[1,2-a]indol novedosos con gran afinidad por los receptores sigma que podrían usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos relacionados con sigma.

Específicamente, en el presente documento se divulga un compuesto de fórmula general (I), o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

**m** se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

**n** se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

----- representa un enlace sencillo o doble;

- R<sub>1</sub>** representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;
- R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub> y halógeno;
- o **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub> y -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;
- o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- R<sub>6</sub>** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR<sub>8</sub>, -C(O)OR<sub>8</sub>, -C(O)NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CH=NR<sub>8</sub>, -CN, -OR<sub>8</sub>, -OC(O)R<sub>8</sub>, -S(O)<sub>t</sub>-R<sub>8</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -NR<sub>8</sub>C(O)R<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N=CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> y halógeno;
- t** se selecciona de 0, 1 y 2;
- R<sub>8</sub>** y **R<sub>9</sub>** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y halógeno,
- con la condición de que los siguientes compuestos no están incluidos:  
 2-(2-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-oxoetil)isoindolin-1,3-diona,  
 2-(2-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-oxopropil)isoindolin-1,3-diona,  
 2-(2-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-oxobutil)isoindolin-1,3-diona,  
 éster tert-butílico del ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico,  
 éster tert-butílico del ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,  
 éster tert-butílico del ácido [2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,  
 3-(2-[(trifluoroacetamido)acetil]-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il)-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirrol-2,5-diona,  
 clorhidrato de 3-[2-(aminoacetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-10-il]-4-(1-metil-3-indolil)-1H-pirrol-2,5-diona,  
 8-cloro-2-(diethylaminoacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-10-fenilpirazino[1,2-a]indol,  
 4-(dimetilamino)-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona, y  
 3-morfolino-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona.
- En particular, un objeto de la presente invención es un compuesto de fórmula general (I), o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o un compuesto como se define en la reivindicación 4.
- Otro objeto de la invención se refiere a diferentes procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Otro objeto de la invención se refiere a un medicamento o una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento, particularmente para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma.
- Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma.
- También se divulga un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma, el método comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, dicha enfermedad o estado mediado por receptores sigma es específicamente una enfermedad o un estado mediado por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o estados mediados por el receptor sigma para los que son útiles los compuestos de la invención, pueden citarse los siguientes: dolor, diarrea, trastornos lipoproteicos, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos de la cognición, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular incluyendo accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, estrés, cáncer, estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. Según una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos también se definen adicionalmente a continuación en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el significado detallado a continuación.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que no contiene ninguna insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos alquilo típicos tienen desde 1 hasta aproximadamente 12, de 1 a aproximadamente 8 o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Si está sustituido con cicloalquilo, corresponde a un radical “cicloalquilalquilo”, tal como ciclopropilmetilo. Si está sustituido con arilo, corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo, benzhidrido o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, corresponde a un radical “heterociclilalquilo”.

“Alquenilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos una insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquenilo es vinilo, 1-metil-etenido, 1-propenilo, 2-propenilo o butenilo.

“Alquinilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificado que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquinilo típicos tienen desde 2 hasta aproximadamente 12, de 2 a aproximadamente 8 o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En una realización particular, el grupo alquinilo es etinilo, propinilo (por ejemplo, 1-propinilo, 2-propinilo) o butinilo (por ejemplo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo).

“Cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo alicíclico. Los radicales cicloalquilo típicos contienen desde 1 hasta 4 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono, preferiblemente desde 3 hasta 10 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclohexilo o adamantilo. En una realización particular, el radical cicloalquilo contiene desde 3 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono.

“Arilo” se refiere a radicales de anillos únicos y múltiples, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, preferiblemente desde 6 hasta aproximadamente 14 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo.

“Heterociclilo” incluye grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen desde 1 hasta 3 anillos separados y/o condensados y desde 3 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferiblemente, los grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen desde 5 hasta aproximadamente 10 átomos de anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, cumarinilo incluyendo 8-cumarinilo, quinolilo incluyendo 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizínilo.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados tales como OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', N(R')COR', N(COR')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')C(=NR')N(R')R', N<sub>3</sub>, CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, CONHR', CON(R')<sub>2</sub>, CON(R')OR', CON(R')SO<sub>2</sub>R', PO(OR')<sub>2</sub>, PO(OR')R', PO(OR')(N(R')R'), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo y grupo heterocíclico, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO-alquilo, COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo y grupo heterocíclico. Cuando tales grupos están sustituidos ellos mismos, los sustituyentes pueden elegirse de la lista anterior.

“Halógeno”, “halo” o “hal” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un compuesto usado según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica o está cargado y acoplado a un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula con otras moléculas e iones, particularmente, complejos formados mediante interacciones iónicas. La definición incluye en particular sales fisiológicamente aceptables; este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (lo que significa normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, se aplica o se usa, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo, en el nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

Debe entenderse el término “solvato” según esta invención como que significa cualquier forma del compuesto según la invención en la que dicho compuesto está unido por un enlace no covalente a otra molécula (normalmente, un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como, por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de los compuestos de fórmula (I) que incluyen restos biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferiblemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente mediante esterificación de cualquiera de los restos de ácido carboxílico presentes en la molécula. Normalmente pueden prepararse profármacos usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6<sup>a</sup> ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Se pretende que cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento represente tal compuesto específico, así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y existen por tanto en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, se pretende que cualquier compuesto determinado al que se hace referencia en el presente documento represente uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible estereoisomería o isomería geométrica en el doble enlace, por tanto, en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propia estereoisomería, que podría ser igual que, o diferente a, la estereoisomería de los demás dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos y

atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del ámbito de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los pares tautoméricos comunes son enamina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se establezca lo contrario, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de al menos un carbono por carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  o la sustitución de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en  $^{15}\text{N}$  están dentro del ámbito de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable quiere decirse, entre otros, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y sin incluir material considerado tóxico a los niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, lo más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, es superior al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o fármacos.

El experto en la materia puede identificar fácilmente qué sustancias se encuentran dentro de la definición de "grupo saliente". Para los fines de la presente invención, el término "grupo saliente" tiene su significado aceptado comúnmente; en la página 275 de March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5ª Ed., Wiley-Interscience, se define un grupo saliente como la parte de la molécula que se escinde en la reacción. Grupos salientes adecuados son, por tanto, fragmentos de la molécula propensos a escindirse en determinadas condiciones de reacción. Pueden estar presentes en la molécula desde el comienzo de la reacción, o pueden generarse *in situ*. Para los procedimientos divulgados en el presente documento, se conocen comúnmente grupos salientes adecuados y pueden hallarse en libros de referencia, por ejemplo, en las páginas 484-488, de March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5ª Ed., Wiley-Interscience. Los ejemplos de grupos salientes particulares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, metilsulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometilsulfonilo, p-nitrofenilo, etiltrifluoroacetato y similares.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" incluyen la erradicación, eliminación, reversión, alivio, modificación o control de una enfermedad o afección tras su aparición.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "prevención", "previniendo", "preventivo", "prevenir" y "profilaxis" se refieren a la capacidad de un agente terapéutico para evitar, minimizar o dificultar el inicio o el desarrollo de una enfermedad o afección antes de su inicio.

Por tanto, por "tratando" o "tratamiento" y/o "previniendo" o "prevención", en su conjunto, quiere decir al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con la afección que afecta al sujeto, en los que se usan supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma asociado con la afección que esté tratándose. Como tal, el método divulgado en el presente documento también incluye situaciones en las que se inhibe por completo la afección, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no experimenta la afección.

Los inventores de la presente invención han observado que los compuestos de pirazino-[1,2-a]indol con fórmula general (I) tal como se definió anteriormente muestran inesperadamente una afinidad por receptores sigma que va de buena a excelente. Por tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con los receptores sigma.

En particular, se prefieren compuestos de pirazino-[1,2-a]indol con fórmula general (I) tal como se definió anteriormente que actúan como ligandos del receptor sigma-1.

Más particularmente, se prefieren compuestos de pirazino-[1,2-a]indol con fórmula general (I) tal como se definió anteriormente que actúan como ligandos antagonistas del receptor sigma-1.

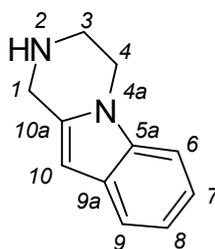
En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula general (I) en donde  $R_1$  representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En la presente invención, R<sub>1</sub> representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo y halógeno.

5 Preferiblemente, R<sub>1</sub> representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas independientemente de metilo y fluoro.

10 Según una realización particular, R<sub>1</sub>, en los compuestos de fórmula general (I), representa desde una hasta tres (una, dos o tres) sustituciones en el resto de benceno. Además, se ha encontrado que los compuestos sustituidos en la posición 8 del anillo de pirazino-[1,2-a]indol son particularmente apropiados.

15 Por motivos de claridad, se representa a continuación la numeración habitual de los átomos del anillo de pirazino-[1,2-a]indol.



20 En una realización particular, m se selecciona de 0, 1 y 2 y/o n se selecciona de 0, 1 y 2. En una realización más particular, m se selecciona de 0 y 1 y/o n se selecciona de 0 y 1. Se prefieren los compuestos de fórmula general (I) en los que la suma de m y n es 0, 1 o 2.

25 En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula general (I) en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido.

30 En la presente invención, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un cicloalquilo o un heterociclilo.

En una realización más particular, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un cicloalquilo.

35 Preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Más preferiblemente, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> forman juntos un ciclopropilo o ciclopentilo.

40 En una realización particular de la divulgación, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente no son bencilo sustituido o no sustituido.

45 En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula general (I) en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido.

50 En la presente invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde dicho heterociclilo no es un ftalimidilo.

55 En otra realización particular, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido o halógeno.

En una realización más particular, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, preferiblemente un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido. Dicho heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido preferiblemente no es aromático (grupo heteroalíclico).

En la presente invención, el heterociclilo que forman R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente no es un ftalimidilo.

Preferiblemente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y etilo o metilo sustituidos o no sustituidos, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente forman un azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidro pirrolilo o morfolinilo sustituidos o no sustituidos. Radicales heterociclilo particulares formados por R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con el átomo de nitrógeno puente son 4-metilpiperazin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperazin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-1-ilo, (4-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-metil-1,4-diazepan-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-bencilpiperidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 9-metil-3,9-diazaespiro[5,5]undecan-3-ilo, 5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrolilo y morfolinilo.

En algunas variantes de la invención, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientemente, no son hidrógeno, o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, simultáneamente, no son hidrógeno.

En la presente invención, R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Preferiblemente, R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En la presente divulgación, R<sub>6</sub> es arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se dirige a tales combinaciones de sustituciones preferidas en la fórmula (I) anterior.

Los compuestos individuales particulares de la invención que se encuentran dentro de la fórmula (I) incluyen los compuestos enumerados a continuación:

- [1] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona
- [2] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona
- [3] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona
- [4] clorhidrato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona
- [5] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona
- [6] clorhidrato de 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona
- [7] 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [8] maleato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [9] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)propan-1-ona
- [10] 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [11] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(dimetilamino)butan-1-ona
- [12] 2-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona
- [13] 2-(azepan-1-il)-1-(8-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [14] 1-(10-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona
- [15] 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(10-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona
- [16] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona
- [17] 3-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [18] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona
- [19] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona
- [20] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona
- [21] 4-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona
- [22] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona
- [23] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona
- [24] 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [25] 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [26] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona
- [27] 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [28] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propan-1-ona
- [29] 2-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [30] 2-(2-(dietilamino)etilamino)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [31] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ona
- [32] (R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [33] (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [34] (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

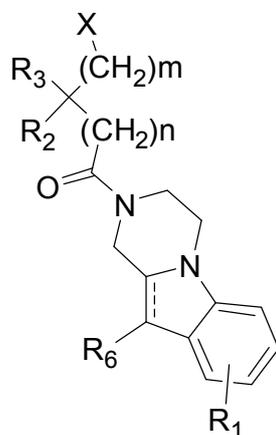
- [35] (R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [36] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona  
 [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [38] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 5 [39] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)butan-1-ona  
 [40] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)propan-1-ona  
 [41] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [42] 4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 [43] 4-(dimetilamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 10 [44] 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [45] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [46] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [47] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [48] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 15 [49] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [50] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [51] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [52] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [53] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 20 [54] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [55] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-morfolinoetanona  
 [56] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona  
 [57] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona  
 [58] maleato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona  
 25 [59] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [60] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [61] (3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)ciclopropil)metanona  
 [62] (8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)ciclopropil)metanona  
 [63] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)propan-1-ona  
 30 [64] (3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)metanona  
 [65] (1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)metanona  
 [66] 2-(piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [67] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [68] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 35 ona

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 40 Pueden obtenerse los compuestos de fórmula general (I) mediante procedimientos de síntesis disponibles. Por ejemplo, pueden prepararse según los siguientes procedimientos generales:

#### Método A

- 45 Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II)

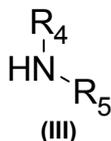


(II)

donde  $m$ ,  $n$ ,  $\text{-----}$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) y  $X$  es un grupo saliente adecuado,

con un compuesto de fórmula general (III)

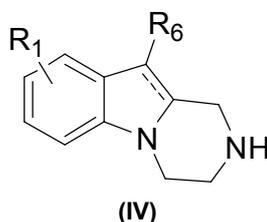
5



donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

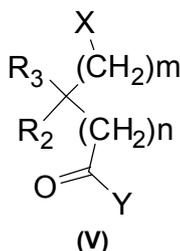
10

Pueden prepararse a su vez compuestos de fórmula general (II) mediante la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV)



15

donde  $\text{-----}$ ,  $R_1$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (V)



20

donde  $m$ ,  $n$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) y  $X$  e  $Y$  representan independientemente un grupo saliente adecuado.

25

Pueden realizarse las reacciones anteriores en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos y sulfatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como mono(alquil  $C_1$ - $C_5$ )amina, di(alquil  $C_1$ - $C_5$ )amina, etc. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos usados convencionalmente en la técnica a la que pertenece la presente invención, preferiblemente disolventes orgánicos inertes. Más específicamente, los ejemplos de disolventes orgánicos que van a usarse en la presente invención son éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano; alcoholes primarios  $C_1$ - $C_6$  tales como metanol, etanol, propanol; compuestos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno; compuestos de nitrilo tales como acetonitrilo, etc. Pueden realizarse estas reacciones convenientemente a una temperatura de entre  $-30^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para estas reacciones.

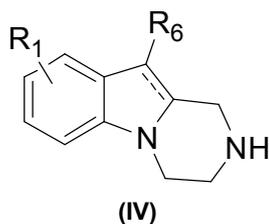
35

Los compuestos de fórmula general (III), (IV) y (V) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de productos disponibles comercialmente según métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

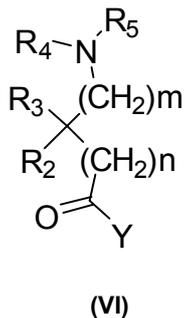
#### 40 Método B

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV):

45



5 donde  $\text{-----}$ ,  $R_1$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)



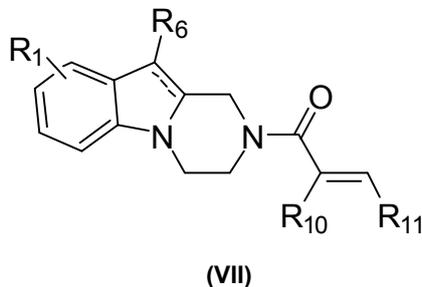
10 donde  $m$ ,  $n$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), e  $Y$  es OH o un grupo saliente adecuado.

15 Puede realizarse la amidación mediante diferentes rutas. Por ejemplo, la amidación puede lograrse mediante la activación del ácido carboxílico con una carbodiimida, tal como 1,1-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica, tal como DMAP o HOBT en un disolvente apropiado, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida. También puede lograrse la amidación mediante el uso de cloruros de acilo en presencia de un disolvente aprótico, tal como diclorometano, y una base orgánica, tal como diisopropiletilamina o trietilamina. También puede realizarse esta  
20 reacción partiendo de un éster ( $Y=OR$ ), cuando  $R$  es un buen grupo saliente, tal como p-nitrofenilo o etiltrifluoroacetato usando condiciones básicas catalíticas.

Los compuestos de fórmula general (IV) y (VI) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de productos disponibles comercialmente según métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

## 25 Método C

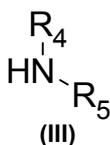
Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción  
30 entre un compuesto de fórmula general (VII)



35 donde  $\text{-----}$ ,  $R_1$  y  $R_6$  tienen el mismo significado que en la fórmula general (I) y

$R_{10}$  y  $R_{11}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterocicilalquilo sustituido o no sustituido;

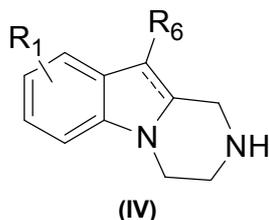
40 con un compuesto de fórmula general (III)



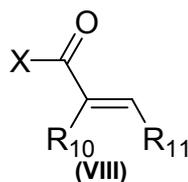
donde  $R_4$  y  $R_5$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

5 El procedimiento mencionado anteriormente es válido para obtener compuestos de fórmula general (I) en los que  $n$  o  $m$  es 0 (cero) y al menos uno de  $R_{10}$  o  $R_{11}$  es hidrógeno.

10 Pueden prepararse a su vez compuestos de fórmula general (VII) mediante la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV)



15 donde  $\text{-----}$ ,  $R_1$  y  $R_6$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula general (VIII)

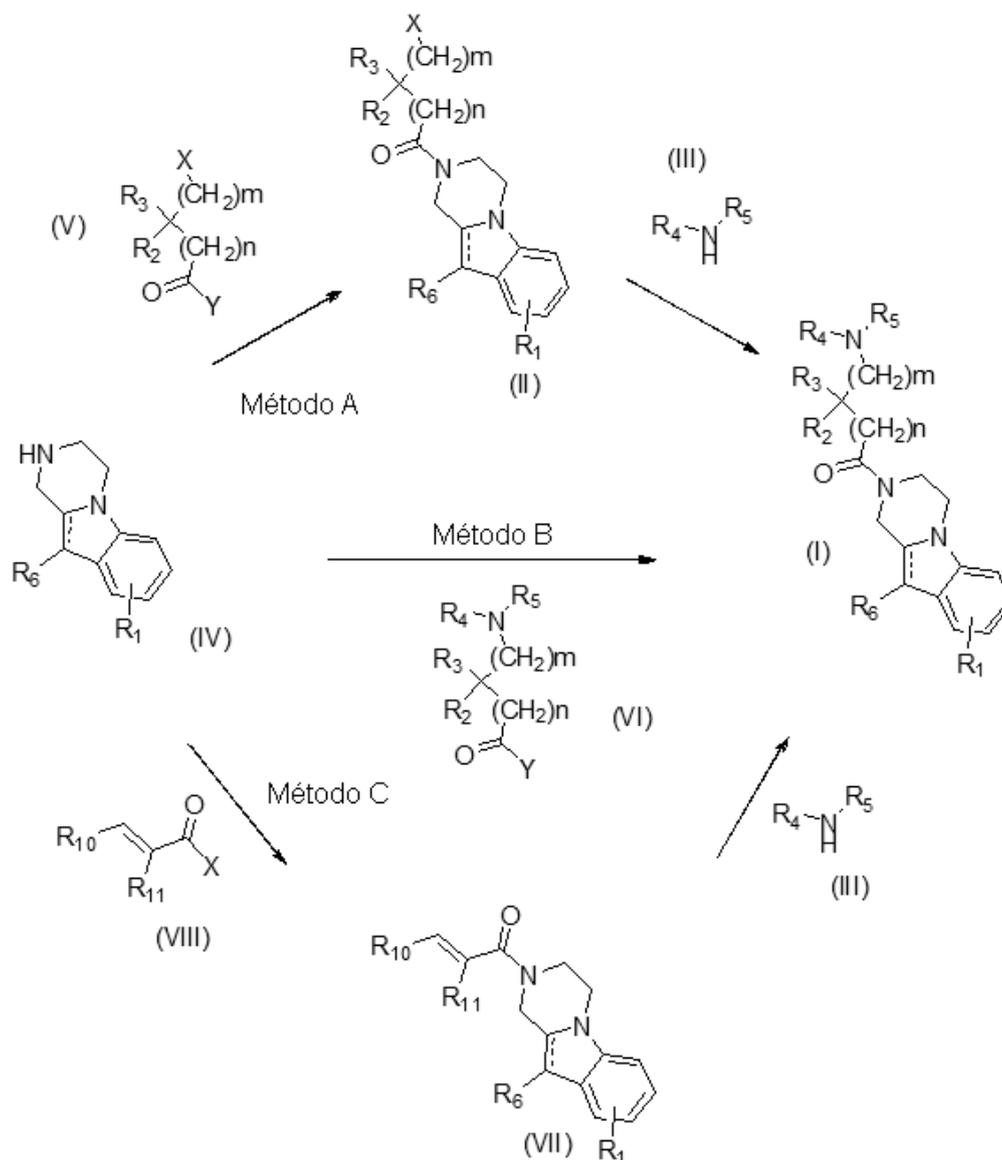


20 donde  $R_{10}$  y  $R_{11}$  tienen los mismos significados que en la fórmula general (VII) y X es un grupo saliente adecuado.

25 Puede realizarse la reacción anterior en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos y sulfatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y bases orgánicas tales como mono(alquil  $C_1-C_5$ )amina, di(alquil  $C_1-C_5$ )amina, etc. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a, disolventes orgánicos usados convencionalmente en la técnica a la que pertenece la presente invención, preferiblemente disolventes orgánicos inertes. Más específicamente, los ejemplos de disolventes orgánicos que van a usarse en la presente invención son éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano; alcoholes primarios  $C_1-C_6$  tales como metanol, etanol, propanol; compuestos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno; compuestos de nitrilo tales como acetonitrilo, etc. Puede realizarse la reacción convenientemente a una temperatura de entre  $-30^\circ\text{C}$  y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para esta reacción.

35 Los compuestos de fórmula general (IV) y (VIII) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de productos disponibles comercialmente según métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

Las rutas de síntesis generales para la preparación de compuestos de fórmula general (I) se representan en los siguientes esquemas:



También es un objeto de la invención proporcionar medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, enantiómero, diastereómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distinto al principio activo (definición obtenida de la Agencia Europea del Medicamento "European Medicines Agency"- EMA). Preferiblemente, incluyen un "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas a las que se incorporan sustancias para mejorar el suministro y la eficacia de fármacos. Los portadores de fármacos se usan en los sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones farmacológicas *in vivo*, disminuir el metabolismo de fármacos y reducir la toxicidad de fármacos. Los portadores también se usan en diseños para aumentar la eficacia de la administración de fármacos a los sitios diana de las acciones farmacológicas (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). El adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacéutico que afecta a la acción del principio activo de modo previsible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usada como medio para dar volumen para la administración de medicinas (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adaptarse con el fin de administrarse por cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o por vía parenteral, tal como por vía pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, yugal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral. La forma preferida de aplicación rectal es por medio de supositorios.

Preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, píldoras, chicles, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea. Las aplicaciones a la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

También se divulga en el presente documento un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptores sigma, el método comprende administrar al sujeto en necesidad de tal tratamiento o profilaxis, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Generalmente, una cantidad administrada eficaz de un compuesto usado en la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que esté tratándose, o la edad, el peso o el modo de administración. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 500 mg/kg/día.

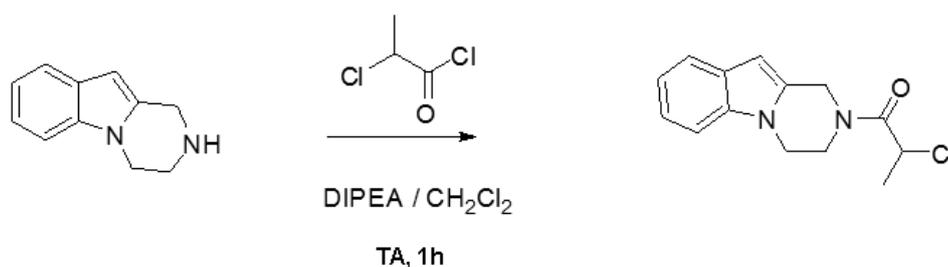
Habiéndose descrito la presente invención en términos generales, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretende que limiten la presente invención.

## Ejemplos

### Método A

#### Ejemplo 1: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

##### 1.1 Síntesis de 2-cloro-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona



A una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol (200 mg, 1,16 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió diisopropiletilamina (300 mg, 2,3 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro de 2-cloropropanoilo (162 mg, 1,28 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción durante 1 h, se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto (283 mg, rendimiento del 93%) como un aceite de color naranja.

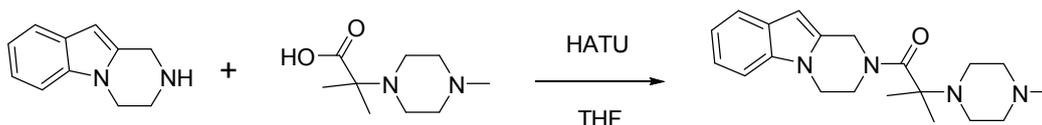
##### 1.2 Síntesis de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona



A una mezcla de 2-cloro-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona (170 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml), se le añadió diisopropiletilamina (167 mg, 1,3 mmol) seguido por la adición gota a gota de metilpiperazina (130 mg, 1,3 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 12 h. Tras enfriamiento y evaporación hasta sequedad, se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto (100 mg, rendimiento del 47%) como un aceite de color marrón.

### Método B

#### 10 Ejemplo 2: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

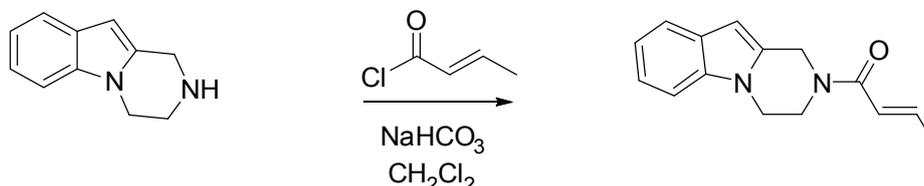


A una suspensión de dibromhidrato de ácido 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico (308 mg, 0,89 mmol) en THF anhidro (18 ml), se le añadió diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la suspensión de color blanco resultante, se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol (150 mg, 0,87 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, metanaminio (HATU) (519 mg, 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a 55-65°C durante 6 h y a ta durante la noche. Se concentró el producto en bruto, se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto que se cromatógrafió sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 52%).

### Método C

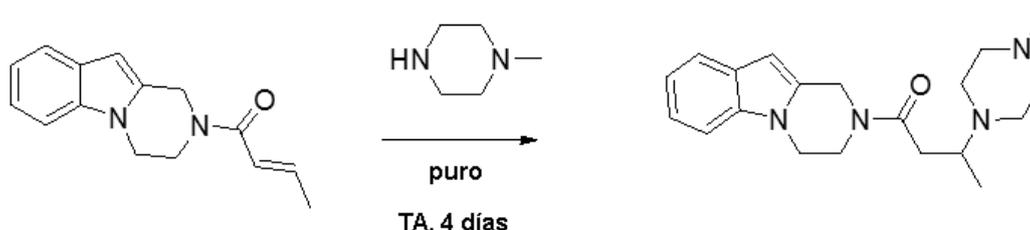
#### 25 Ejemplo 3: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona

##### 3.1 Síntesis de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)but-2-en-1-ona



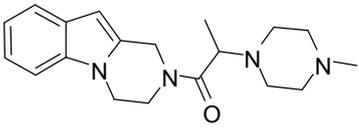
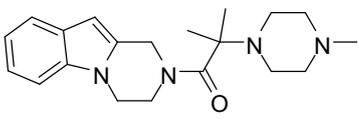
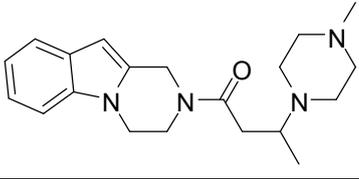
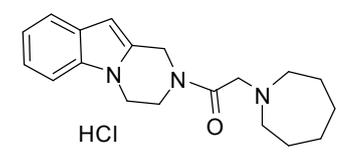
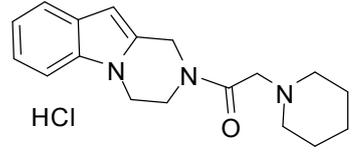
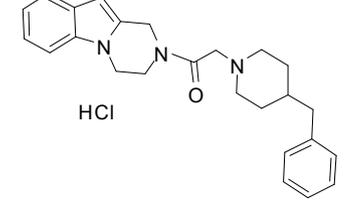
A una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol (2 g, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,95 g, 22,3 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de crotonilo (1,82 g, 17,4 mmol) a 0°C. Se agitó la reacción durante 2 h a temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto (1,11 g, rendimiento del 40%) como un aceite.

##### 3.2 Síntesis de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona

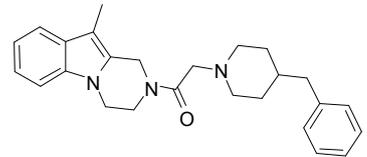
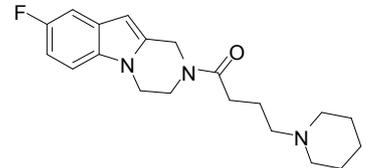
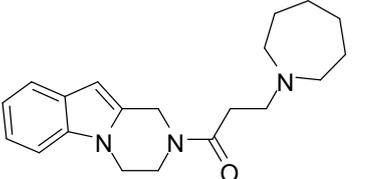
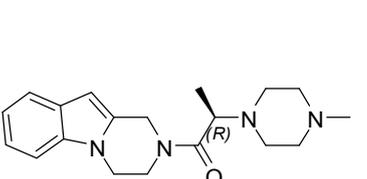
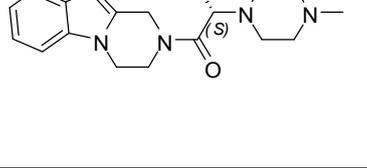
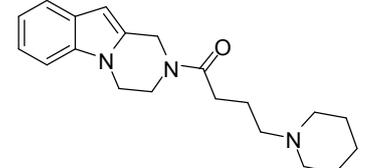
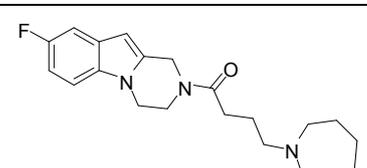


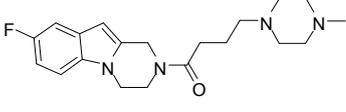
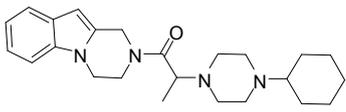
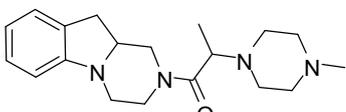
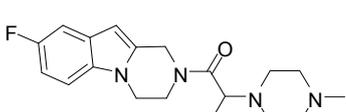
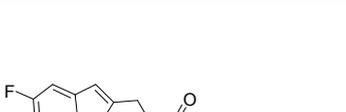
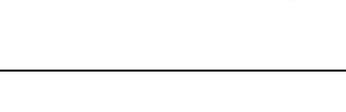
A N-metilpiperazina (3 ml), se le añadió 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)but-2-en-1-ona (112 mg, 0,6 mmol) y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 4 días hasta que se completó mediante seguimiento por TLC, se extinguió con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto (56 mg, rendimiento del 35%) como un sólido.

Se enumeran compuestos particulares de fórmula (I) en la tabla (I) a continuación.

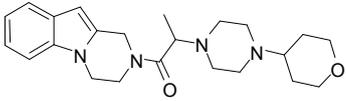
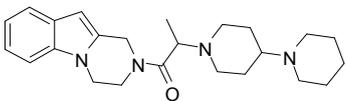
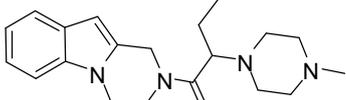
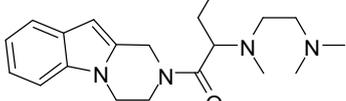
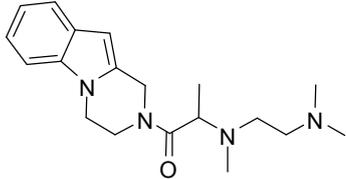
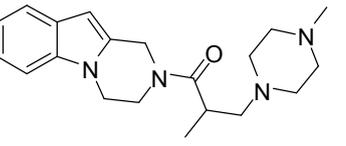
Tabla I			
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
1		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 46%) y 6,29 (s, 54%) (1H), 5,21 (d, J = 16,2 Hz, 54%) y 5,18 (d, J = 17,0 Hz, 46%) (1H), 5,05 (d, J = 16,2 Hz, 54%) y 4,77 (d, J = 17,1 Hz, 46%) (1H), 4,39–3,94 (m, 4H), 3,62 (dq, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,77–2,35 (m, 8H), 2,30 (s, 46%) y 2,26 (s, 54%) (3H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 46%) y 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 54%) (3H).
2		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,08–4,68 (m, 2H), 4,25–3,90 (m, 4H), 2,84–2,25 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).
3		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,97 (s, 35%) y 4,91 (s, 65%) (2H), 4,24–3,94 (m, 4H), 3,36–3,12 (m, 1H), 2,86–2,15 (m, 13H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 35%) y 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 65%) (3H).
4	 HCl	clorhidrato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ: 9,59 (bs, 1H), 7,52 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (ddt, J = 9,1, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,11–6,98 (m, 1H), 6,35 (s, 60%) y 6,33 (s, 40%) (1H), 4,93 (s, 60%) y 4,88 (s, 40%) (2H), 4,46 (s, 60%) y 4,42 (s, 40%) (2H), 4,29–4,20 (m, 60%) y 4,20–4,10 (m, 40%) (2H), 4,09–3,98 (m, 40%) y 3,98–3,85 (m, 60%) (2H), 3,28–3,04 (m, 4H), 1,93–1,73 (m, 4H), 1,73–1,48 (m, 4H).
5	 HCl	clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ: 9,52 (bs, 1H), 7,60–7,47 (m, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 60%) y 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 40%) (1H), 7,19–7,08 (m, 1H), 7,08–6,98 (m, 1H), 6,36 (s, 60%), 6,34 (s, 40%) (1H), 4,93 (s, 60%) y 4,89 (s, 40%) (2H), 4,43 (s, 60%) y 4,38 (s, 40%) (2H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 60%) y 4,20–4,10 (m, 40%) (2H), 4,08–4,00 (m, 40%) y 3,94 (t, J = 5,4 Hz, 60%) (2H), 3,52–3,37 (m, 2H), 3,09–2,87 (m, 2H), 1,90–1,57 (m, 5H), 1,52–1,33 (m, 1H).
6	 HCl	clorhidrato de 2-(4-bencil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ: 9,54 (bs, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25–7,16 (m, 3H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 68%) y 6,32 (s, 32%) (1H), 4,92 (s, 68%) y 4,86 (s, 32%) (2H), 4,55–4,32 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,6 Hz, 68%) y 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 32%) (2H), 4,04 (t, J = 5,7 Hz, 32%) y 3,92 (t, J = 5,5 Hz, 68%) (2H), 3,54–3,39 (m, 2H), 3,06–2,83 (m, 2H), 2,54 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,86–1,42 (m, 5H).

7		2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18–7,06 (m, 1H), 6,32 (s, 44%) y 6,29 (s, 56%) (1H), 5,43 (d, J = 16,2 Hz, 56%) y 5,08 (d, J = 17,1 Hz, 44%) (1H), 4,95 (d, J = 16,1 Hz, 56%) y 4,85 (d, J = 17,1 Hz, 44%) (1H), 4,44–3,91 (m, 3H), 3,75–3,53 (m, 1H), 2,78–2,64 (m, 2H), 2,64–2,45 (m, 2H), 1,74–1,28 (m, 8H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 44%) y 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 56%) (3H).
8		maleato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO}$ ) $\delta$ : 9,34 (bs, 1H), 7,59–7,48 (m, 1H), 7,48–7,34 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 56%) y 6,33 (s, 44%) (1H), 6,05 (s, 2H), 5,18–4,63 (m, 2H), 4,36–3,83 (m, 4H), 3,57–2,94 (m, 5H), 2,01–1,69 (m, 4H), 1,69–1,52 (m, 4H).
9		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18–7,06 (m, 1H), 6,32 (s, 51%) y 6,29 (s, 49%) (1H), 5,30 (d, J = 16,3 Hz, 49%) y 5,23 (d, J = 17,1 Hz, 51%) (1H), 5,07 (d, J = 16,2 Hz, 49%) y 4,72 (d, J = 17,0 Hz, 51%) (1H), 4,44–3,90 (m, 4H), 3,65–3,46 (m, 1H), 2,61–2,26 (m, 4H), 1,59–1,28 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 51%) y 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 49%) (3H).
10		2-(4-bencil-piperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 50%) y 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 50%) (1H), 7,35–6,97 (m, 8H), 6,32 (s, 50%) y 6,29 (s, 50%) (1H), 5,27 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 5,20 (d, J = 16,9 Hz, 50%) (1H), 5,03 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 4,73 (d, J = 17,1 Hz, 50%) (1H), 4,40–3,90 (m, 4H), 3,68–3,46 (m, 1H), 2,80–2,27 (m, 5H), 2,21–1,97 (m, 1H), 1,73–1,37 (m, 2H), 1,36–1,05 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 50%) y 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 50%) (3H), 1,02–0,79 (m, 1H).
11		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(dimetil-amino)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24–7,16 (m, 1H), 7,16–7,06 (m, 1H), 6,31 (s, 41%) y 6,30 (s, 59%) (1H), 4,97 (s, 41%) y 4,91 (s, 59%) (2H), 4,22–3,92 (m, 4H), 2,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,38–2,28 (m, 2H), 2,21 (s, 41%) y 2,20 (s, 59%) (6H), 1,86 (h, J = 7,1 Hz, 2H).
12		2-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,27–7,13 (m, 2H), 6,92 (td, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 50%) y 6,26 (s, 50%) (1H), 5,13 (s, 50%) y 4,94 (s, 50%) (2H), 4,21–4,02 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,75–2,55 (m, 4H), 1,71–1,46 (m, 8H).
13		2-(azepan-1-il)-1-(8-metil-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,36 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 43%) y 6,20 (s, 57%) (1H), 5,40 (d, J = 16,3 Hz, 57%) y 5,06 (d, J = 17,0 Hz, 43%) (1H), 4,92 (d, J = 16,0 Hz, 57%) y 4,82 (d, J = 17,1 Hz, 43%) (1H), 4,42–3,87 (m, 4H), 3,78–3,50 (m, 1H), 2,87–2,50 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,69–1,37 (m, 8H), 1,28–1,07 (m, 3H).
14		1-(10-metil-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,54 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 40%) y 4,89 (s, 60%) (2H), 4,19–3,95 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 2,42 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,26 (s, 40%) y 2,25 (s, 60%) (3H), 1,62–1,48 (m, 4H), 1,48–1,34 (m, 2H).

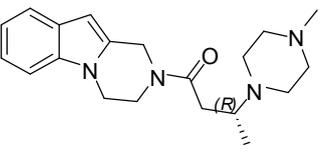
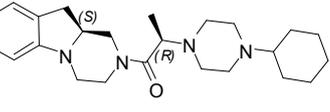
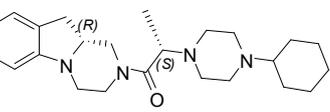
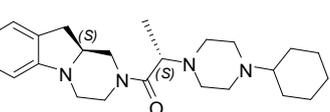
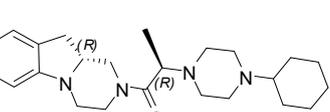
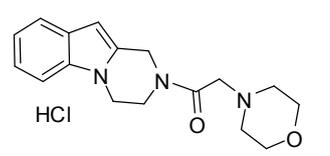
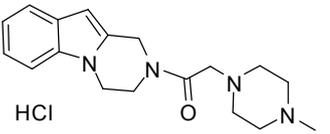
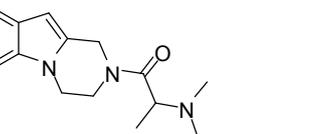
15		2-(4-bencil-piperidin-1-il)-1-(10-metil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33–7,04 (m, 8H), 5,06 (s, 42%) y 4,88 (s, 58%) (2H), 4,21–3,98 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 2,91–2,76 (m, 2H), 2,60–2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,14–1,94 (m, 3H), 1,71–1,41 (m, 3H), 1,37–1,12 (m, 1H).
16		1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,24–7,11 (m, 2H), 7,01–6,84 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,96 (s, 39%) y 4,90 (s, 61%) (2H), 4,26–3,88 (m, 4H), 2,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,41–2,23 (m, 6H), 1,87 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,60–1,49 (m, 4H), 1,50–1,33 (m, 2H).
17		3-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,97 (s, 38%) y 4,92 (s, 62%) (2H), 4,25–3,80 (m, 4H), 3,02–2,82 (m, 2H), 2,80–2,57 (m, 6H), 1,75–1,45 (m, 8H).
18		(R)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 46%) y 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 54%) (1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 16,1$ Hz, 54%) y 5,08 (d, $J = 17,0$ Hz, 46%) (1H), 5,03 (d, $J = 16,5$ Hz, 54%) y 4,79 (d, $J = 17,3$ Hz, 46%) (1H), 4,37–3,89 (m, 4H), 3,79 (dq, $J = 16,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,70–2,32 (m, 8H), 2,26 (s, 54%) y 2,14 (s, 46%) (3H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 54%) y 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 46%) (3H).
19		(S)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,49 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 46%) y 7,32 (d, $J = 7,3$ Hz, 54%) (1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 16,1$ Hz, 54%) y 5,08 (d, $J = 17,0$ Hz, 46%) (1H), 5,03 (d, $J = 16,5$ Hz, 54%) y 4,79 (d, $J = 17,3$ Hz, 46%) (1H), 4,37–3,89 (m, 4H), 3,79 (dq, $J = 16,3, 6,7$ Hz, 1H), 2,70–2,32 (m, 8H), 2,26 (s, 54%) y 2,14 (s, 46%) (3H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 54%) y 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 46%) (3H).
20		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,97 (s, 39%) y 4,92 (s, 61%) (2H), 4,22–3,92 (m, 4H), 2,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,43–2,25 (m, 6H), 1,99–1,80 (m, 2H), 1,66–1,51 (m, 4H), 1,48–1,34 (m, 2H).
21		4-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,30 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 9,6, 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (tt, $J = 9,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 4,98 (s, 50%) y 4,93 (s, 50%) (2H), 4,26–4,00 (m, 4H), 2,79–2,70 (m, 2H), 2,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,63–2,47 (m, 4H), 1,85 (dp, $J = 14,9, 7,3$ Hz, 2H), 1,76–1,48 (m, 8H).
22		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,13 (ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,10–6,98 (m, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,29 (s, 50%) (1H), 5,00 (s, 50%) y 4,95 (s, 50%) (2H), 4,25–4,01 (m, 4H), 2,73–2,38 (m, 12H), 2,32 (s, 50%) y 2,27 (s, 50%) (3H), 2,00–1,78 (m, 2H).

23		1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,31 (dd, $J = 8,9, 4,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,89 (td, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,30 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 4,99 (s, 50%) y 4,93 (s, 50%) (2H), 4,24–3,98 (m, 4H), 2,65–2,26 (m, 12H), 2,23 (s, 50%) y 2,20 (s, 50%) (3H), 1,95–1,74 (m, 2H).
24		2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 16,0$ Hz, 50%) y 5,09 (d, $J = 16,8$ Hz, 50%) (1H), 4,98 (d, $J = 16,1$ Hz, 50%) y 4,78 (d, $J = 17,1$ Hz, 50%) (1H), 4,45–3,84 (m, 4H), 3,85–3,69 (m, 1H), 2,72–2,42 (m, 7H), 2,43–2,06 (m, 2H), 1,99–1,48 (m, 5H), 1,23 (d, $J = 7,1$ Hz, 50%) y 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 50%) (3H), 1,33–0,95 (m, 5H).
25		2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,19–6,99 (m, 2H), 6,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,56–6,40 (m, 1H), 4,77–4,54 (m, 1H), 4,36–4,06 (m, 1H), 3,70–3,46 (m, 3H), 3,46–2,75 (m, 4H), 2,75–2,39 (m, 9H), 2,35 (s, 41%) y 2,32 (s, 59%) (3H), 1,25 (d, $J = 6,8$ Hz, 41%) y 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 59%) (3H).
26		1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,36–7,26 (m, 1H), 7,16 (ddd, $J = 9,8, 4,3, 2,5$ Hz, 1H), 6,89 (tt, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 16,2$ Hz, 50%) y 5,08 (d, $J = 16,9$ Hz, 50%) (1H), 5,02 (d, $J = 16,1$ Hz, 50%) y 4,78 (d, $J = 16,7$ Hz, 50%) (1H), 4,36–4,18 (m, 2H), 4,17–3,89 (m, 2H), 3,82 (q, $J = 6,7$ Hz, 50%) y 3,77 (q, $J = 6,7$ Hz, 50%) (1H), 2,71–2,27 (m, 8H), 2,26 (s, 50%) y 2,15 (s, 50%) (3H), 1,22 (d, $J = 6,6$ Hz, 50%) y 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 50%) (3H).
27		2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,19 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 2H), 6,93 (td, $J = 9,3, 2,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 50%) y 6,24 (s, 50%) (1H), 5,17 (d, $J = 15,6$ Hz, 50%) y 5,16 (d, $J = 17,2$ Hz, 50%) (1H), 4,97 (d, $J = 15,9$ Hz, 50%) y 4,76 (d, $J = 17,3$ Hz, 50%) (1H), 4,37–3,83 (m, 5H), 3,71–3,45 (m, 1H), 2,63 (m, 8H), 1,80 (m, 4H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 50%) y 1,23 (d, $J = 6,2$ Hz, 50%) (3H), 1,22–0,99 (m, 6H).
28		1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO}$ ) $\delta$ : 7,41 (td, $J = 8,0, 7,6, 4,5$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J = 9,4, 6,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,94 (tt, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 16,3$ Hz, 40%) y 4,89 (d, $J = 17,7$ Hz, 60%) (1H), 4,84 (d, $J = 16,7$ Hz, 40%) y 4,79 (d, $J = 16,9$ Hz, 60%) (1H), 4,33–3,63 (m, 5H), 2,81–2,55 (m, 6H), 2,16–1,92 (m, 2H), 1,82–1,53 (m, 2H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 60%) y 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 40%) (3H).
29		2-(4-etil-piperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,31 (dt, $J = 9,5, 5,0$ Hz, 1H), 7,16 (dt, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (tt, $J = 9,1, 2,3$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,26 (d, $J = 16,2$ Hz, 50%) y 5,08 (d, $J = 16,9$ Hz, 50%) (1H), 5,02 (d, $J = 16,4$ Hz, 50%) y 4,78 (d, $J = 17,4$ Hz, 50%) (1H), 4,35–3,90 (m, 4H), 3,82 (q, $J = 6,7$ Hz, 50%) y 3,77 (q, $J = 6,7$ Hz, 50%) (1H), 2,70–2,20 (m, 8H), 2,42 (q, $J = 7,2$ Hz, 50%) y 2,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 50%) (2H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 50%) y 1,20 (d, $J = 6,7$ Hz, 50%) (3H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 50%) y 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 50%) (3H).

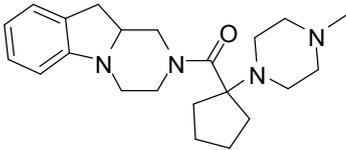
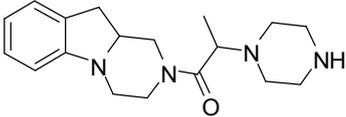
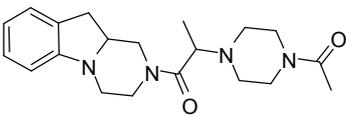
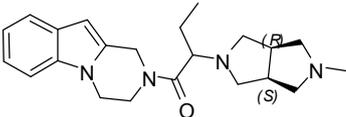
30		2-(2-(dietil-amino)-etil-amino)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,15–4,87 (m, 2H), 4,31–3,96 (m, 4H), 3,74 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,77–2,38 (m, 8H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 40%) y 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 60%) (3H), 1,00 (dt, J = 11,5, 6,9 Hz, 6H).
31		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 43%) y 6,30 (s, 57%) (1H), 5,34 (d, J = 16,0 Hz, 57%) y 5,13 (d, J = 17,0 Hz, 43%) (1H), 4,95 (d, J = 16,2 Hz, 57%) y 4,81 (d, J = 17,3 Hz, 43%) (1H), 4,44–3,90 (m, 4H), 3,78 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,78–3,44 (m, 1H), 2,94–2,63 (m, 4H), 1,95–1,75 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 57%) y 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 43%) (3H).
32		(R)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,10 (m, 2H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 57%) y 6,47 (d, J = 7,7 Hz, 43%) (1H), 4,73–4,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 12,9 Hz, 43%) y 4,20 (d, J = 12,1 Hz, 57%) (1H), 3,64–3,46 (m, 4H), 3,11–2,96 (m, 2H), 2,87–2,75 (m, 1H), 2,70–2,35 (m, 9H), 2,31 (s, 43%) y 2,29 (s, 57%) (3H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 43%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 57%) (3H).
33		(S)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,10 (m, 2H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 7,7 Hz, 57%) y 6,47 (d, J = 7,7 Hz, 43%) (1H), 4,73–4,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 12,9 Hz, 43%) y 4,20 (d, J = 12,1 Hz, 57%) (1H), 3,64–3,46 (m, 4H), 3,11–2,96 (m, 2H), 2,87–2,75 (m, 1H), 2,70–2,35 (m, 9H), 2,31 (s, 43%) y 2,29 (s, 57%) (3H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 43%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 57%) (3H).
34		(S)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,6 Hz, 64%) y 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 36%) (1H), 4,35 (d, J = 12,6 Hz, 36%) y 4,19 (d, J = 12,0 Hz, 64%) (1H), 3,67–3,47 (m, 2H), 3,46–3,28 (m, 1H), 3,23–3,10 (m, 1H), 3,11–2,97 (m, 2H), 2,89 (td, J = 12,1, 2,9 Hz, 64%) y 2,80 (td, J = 12,2, 3,1 Hz, 36%) (1H), 2,71–2,35 (m, 9H), 2,29 (s, 36%) y 2,28 (s, 64%) (3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 36%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 64%) (3H).
35		(R)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 12,6 Hz, 64%) y 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 36%) (1H), 4,35 (d, J = 12,6 Hz, 36%) y 4,19 (d, J = 12,0 Hz, 64%) (1H), 3,67–3,47 (m, 2H), 3,46–3,28 (m, 1H), 3,23–3,10 (m, 1H), 3,11–2,97 (m, 2H), 2,89 (td, J = 12,1, 2,9 Hz, 64%) y 2,80 (td, J = 12,2, 3,1 Hz, 36%) (1H), 2,71–2,35 (m, 9H), 2,29 (s, 36%) y 2,28 (s, 64%) (3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 36%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 64%) (3H).

36		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 44%) y 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 56%) (1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24–7,14 (m, 1H), 7,13 (td, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 44%) y 6,27 (s, 56%) (1H), 5,19 (d, J = 16,1 Hz, 44%) y 5,18 (d, J = 17,0 Hz, 56%) (1H), 5,00 (d, J = 16,1 Hz, 56%) y 4,77 (d, J = 17,1 Hz, 44%) (1H), 4,35–3,90 (m, 6H), 3,70–3,58 (m, 1H), 3,45–3,22 (m, 2H), 2,79–2,28 (m, 9H), 1,89–1,41 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,7 Hz, 44%) y 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 56%) (3H).
37		2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 44%) y 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 56%) (1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16–7,06 (m, 1H), 6,32 (s, 44%) y 6,27 (s, 56%) (1H), 5,20 (d, J = 16,1 Hz, 44%) y 5,17 (d, J = 17,1 Hz, 56%) (1H), 4,94 (d, J = 16,2 Hz, 56%) y 4,76 (d, J = 17,3 Hz, 44%) (1H), 4,37–3,78 (m, 4H), 3,62 (qd, J = 6,7, 1,9 Hz, 1H), 2,90–2,24 (m, 8H), 2,24–2,04 (m, 1H), 2,02–1,51 (m, 8H), 1,50–1,31 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 44%) y 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 56%) (3H).
38		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 45%) y 6,29 (s, 55%) (1H), 5,23–4,72 (m, 2H), 4,31–3,96 (m, 4H), 3,32 (dt, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 2,79–2,63 (m, 2H), 2,63–2,50 (m, 2H), 2,50–2,14 (m, 4H), 2,29 (s, 45%) y 2,23 (s, 55%) (3H), 1,89–1,55 (m, 2H), 0,96–0,78 (m, 3H).
39		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)(metil)-amino)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,21 (d, J = 16,4 Hz, 50%) y 5,13 (d, J = 16,8 Hz, 50%) (1H), 5,03 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 4,83 (d, J = 16,9 Hz, 50%) (1H), 4,45–3,91 (m, 4H), 3,59–3,44 (m, 1H), 2,55–2,23 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,98–1,76 (m, 1H), 1,70–1,49 (m, 1H), 0,95–0,74 (m, 3H).
40		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)(metil)-amino)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 5,26 (d, J = 16,5 Hz, 50%) y 5,18 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 4,75 (d, J = 16,9 Hz, 50%) (1H), 4,54–3,87 (m, 4H), 3,79 (dq, J = 9,6, 6,6 Hz, 1H), 2,75–1,89 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 50%) y 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 50%) (3H).
41		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,25 (d, J = 16,4 Hz, 58%) y 5,08 (d, J = 16,4 Hz, 42%) (1H), 4,94 (d, J = 16,5 Hz, 58%) y 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 42%) (1H), 4,56–3,75 (m, 4H), 3,70–3,45 (m, 1H), 2,91–1,73 (m, 10H), 2,13 (s, 42%) y 1,88 (s, 58%) (3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 42%), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 58%) (3H).

42		4-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,15–6,96 (m, 2H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 24,1, 12,5 Hz, 1H), 3,98–3,73 (m, 1H), 3,70–3,51 (m, 1H), 3,50–3,33 (m, 1H), 3,32–3,08 (m, 1H), 3,08–2,95 (m, 1H), 2,95–2,72 (m, 2H), 2,70–2,37 (m, 13H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (h, J = 7,3 Hz, 2H).
43		4-(dimetil-amino)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,19–7,02 (m, 2H), 6,70 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,48 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 23,4, 12,2 Hz, 1H), 4,02–3,78 (m, 1H), 3,66–3,51 (m, 1H), 3,51–3,33 (m, 1H), 3,31–3,08 (m, 1H), 3,06–2,72 (m, 3H), 2,71–2,33 (m, 5H), 2,27 (s, 6H), 1,86 (h, J = 7,2 Hz, 1H).
44		2-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,18–6,95 (m, 2H), 6,66 (td, J = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,70–4,44 (m, 1H), 4,21–4,00 (m, 1H), 3,83–3,60 (m, 1H), 3,60–3,10 (m, 3H), 3,09–2,42 (m, 13H), 2,42–2,21 (m, 4H), 1,08 (dd, J = 19,5, 6,7 Hz, 3H).
45		(R)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 45%) y 6,29 (s, 55%) (1H), 5,23–4,72 (m, 2H), 4,31–3,96 (m, 4H), 3,32 (dt, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 2,79–2,63 (m, 2H), 2,63–2,50 (m, 2H), 2,50–2,14 (m, 4H), 2,29 (s, 45%) y 2,23 (s, 55%) (3H), 1,89–1,55 (m, 2H), 0,96–0,78 (m, 3H).
46		(S)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 45%) y 6,29 (s, 55%) (1H), 5,23–4,72 (m, 2H), 4,31–3,96 (m, 4H), 3,32 (dt, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 2,79–2,63 (m, 2H), 2,63–2,50 (m, 2H), 2,50–2,14 (m, 4H), 2,29 (s, 45%) y 2,23 (s, 55%) (3H), 1,89–1,55 (m, 2H), 0,96–0,78 (m, 3H).
47		(R)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,25 (d, J = 16,4 Hz, 58%) y 5,08 (d, J = 16,4 Hz, 42%) (1H), 4,94 (d, J = 16,5 Hz, 58%) y 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 42%) (1H), 4,56–3,75 (m, 4H), 3,70–3,45 (m, 1H), 2,91–1,73 (m, 10H), 2,13 (s, 42%) y 1,88 (s, 58%) (3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 42%), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 58%) (3H).
48		(S)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CD <sub>3</sub> OD) δ: 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,25 (d, J = 16,4 Hz, 58%) y 5,08 (d, J = 16,4 Hz, 42%) (1H), 4,94 (d, J = 16,5 Hz, 58%) y 4,80 (d, J = 16,5 Hz, 42%) (1H), 4,56–3,75 (m, 4H), 3,70–3,45 (m, 1H), 2,91–1,73 (m, 10H), 2,13 (s, 42%) y 1,88 (s, 58%) (3H), 1,11 (d, J = 6,5 Hz, 42%), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 58%) (3H).
49		(S)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,97 (s, 35%) y 4,91 (s, 65%) (2H), 4,24–3,94 (m, 4H), 3,36–3,12 (m, 1H), 2,86–2,15 (m, 13H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 35%) y 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 65%) (3H).

50		(R)-1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,57 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,97 (s, 35%) y 4,91 (s, 65%) (2H), 4,24–3,94 (m, 4H), 3,36–3,12 (m, 1H), 2,86–2,15 (m, 13H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 35%) y 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 65%) (3H).
51		(R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,14–6,96 (m, 2H), 6,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 4,63–4,47 (m, 1H), 4,31 (d, J = 13,8 Hz, 40%) y 4,23 (d, J = 12,4 Hz, 60%) (1H), 3,79–3,43 (m, 3H), 3,28–3,18 (m, 1H), 3,16–2,68 (m, 4H), 2,67–2,49 (m, 8H), 2,37–2,13 (m, 1H), 2,03–1,86 (m, 2H), 1,86–1,72 (m, 2H), 1,69–1,52 (m, 1H), 1,38–0,96 (m, 8H).
52		(S)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,14–6,96 (m, 2H), 6,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 4,63–4,47 (m, 1H), 4,31 (d, J = 13,8 Hz, 40%) y 4,23 (d, J = 12,4 Hz, 60%) (1H), 3,79–3,43 (m, 3H), 3,28–3,18 (m, 1H), 3,16–2,68 (m, 4H), 2,67–2,49 (m, 8H), 2,37–2,13 (m, 1H), 2,03–1,86 (m, 2H), 1,86–1,72 (m, 2H), 1,69–1,52 (m, 1H), 1,38–0,96 (m, 8H).
53		(S)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,15–6,96 (m, 2H), 6,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65–4,45 (m, 1H), 4,34 (d, J = 12,6 Hz, 37%) y 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 63%) (1H), 3,79–3,55 (m, 2H), 3,48–2,74 (m, 5H), 2,74–2,46 (m, 9H), 2,33–2,10 (m, 1H), 2,01–1,86 (m, 2H), 1,86–1,75 (m, 2H), 1,70–1,57 (m, 1H), 1,40–0,97 (m, 8H).
54		(R)-2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,15–6,96 (m, 2H), 6,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,65–4,45 (m, 1H), 4,34 (d, J = 12,6 Hz, 37%) y 4,22 (d, J = 12,7 Hz, 63%) (1H), 3,79–3,55 (m, 2H), 3,48–2,74 (m, 5H), 2,74–2,46 (m, 9H), 2,33–2,10 (m, 1H), 2,01–1,86 (m, 2H), 1,86–1,75 (m, 2H), 1,70–1,57 (m, 1H), 1,40–0,97 (m, 8H).
55		clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-morfolino-etanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO}$ ) $\delta$ : 10,27 (bs, 1H), 7,57–7,48 (m, 1H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 62%) y 7,42 (d, J = 5,0 Hz, 38%) (1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 62%) y 6,34 (s, 38%) (1H), 4,93 (s, 62%) y 4,89 (s, 38%) (2H), 4,68–4,35 (m, 2H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,02–3,69 (m, 6H), 3,53–3,03 (m, 2H).
56		clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{DMSO}$ ) $\delta$ : 11,67 (bs, 1H), 7,58–7,46 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 63%) y 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 37%) (1H), 7,18–7,06 (m, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 63%) y 6,33 (s, 37%) (1H), 4,91 (s, 2H), 4,51–4,08 (m, 4H), 4,07–3,92 (m, 2H), 3,59–3,23 (m, 8H), 2,80 (s, 3H).
57		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetil-amino)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34–7,25 (m, 1H), 7,25–7,13 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 50%) y 6,30 (s, 50%) (1H), 5,26–5,12 (m, 1H), 5,08 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 4,81 (d, J = 17,0 Hz, 50%) (1H), 4,41–3,94 (m, 4H), 3,53 (dq, J = 16,2, 6,6 Hz, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 50%) y 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 50%) (3H).

58		maleato de 1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetil-amino)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ: 9,68 (bs, 1H), 7,58–7,45 (m, 1H), 7,47–7,33 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09–6,95 (m, 1H), 6,34 (s, 56%) y 6,32 (s, 44%) (1H), 6,01 (s, 2H), 5,16–4,97 (m, 1H), 4,93 (d, J = 16,3 Hz, 44%) y 4,83 (d, J = 16,8 Hz, 56%) (1H), 4,66–4,48 (m, 1H), 4,34–3,82 (m, 4H), 2,72 (s, 6H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 56%) y 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 44%) (3H).
59		2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 57%) y 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 43%) (1H), 7,20 (td, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (s, 43%) y 6,29 (s, 57%) (1H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 57%) y 5,18 (d, J = 17,1 Hz, 43%) (1H), 5,03 (d, J = 16,0 Hz, 57%) y 4,79 (d, J = 16,9 Hz, 43%) (1H), 4,32–3,93 (m, 4H), 3,85–3,12 (m, 5H), 2,71–2,37 (m, 4H), 2,07 (s, 43%) y 2,03 (s, 57%) (3H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 43%) y 1,23 (d, J = 6,3 Hz, 57%) (3H).
60		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3S,5R)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,57 (dd, J = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 50%) y 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 50%) (1H), 7,19 (tt, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,17–7,08 (m, 1H), 6,33 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 5,24 (d, J = 17,1 Hz, 50%) y 5,21 (d, J = 16,2 Hz, 50%) (1H), 5,01 (d, J = 16,3 Hz, 50%) y 4,73 (d, J = 16,9 Hz, 50%) (1H), 4,36–3,86 (m, 4H), 3,63 (q, J = 6,7 Hz, 50%) y 3,59 (q, J = 6,7 Hz, 50%) (1H), 3,04–2,41 (m, 4H), 2,24–2,06 (m, 1H), 1,98–1,81 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 50%) y 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 50%) (3H), 1,10 (dd, J = 14,3, 6,3 Hz, 50%) y 1,05–0,96 (m, 50%) (3H).
61		(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24–7,15 (m, 1H), 7,17–7,08 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,28–4,06 (m, 4H), 2,47 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 1,55–1,45 (m, 4H), 1,43–1,29 (m, 2H), 1,07–0,96 (m, 2H), 0,96–0,85 (m, 2H).
62		(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,26–7,15 (m, 2H), 6,93 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,20–4,05 (m, 4H), 2,53–2,33 (m, 4H), 1,55–1,44 (m, 4H), 1,44–1,27 (m, 2H), 1,10–0,96 (m, 2H), 0,96–0,76 (m, 2H).
63		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(9-metil-3,9-diazaespiro-[5.5]-undecan-3-il)propan-1-ona	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 50%) y 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 50%) (1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 5,24 (d, J = 16,0 Hz, 50%) y 5,18 (d, J = 17,1 Hz, 50%) (1H), 5,02 (d, J = 16,2 Hz, 50%) y 4,76 (d, J = 17,1 Hz, 50%) (1H), 4,33–3,93 (m, 4H), 3,60 (dq, J = 13,6, 6,8 Hz, 1H), 2,60–2,37 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 1,71–1,27 (m, 8H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 50%) y 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 50%) (3H).
64		(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclopentil)-metanona	<sup>1</sup> H-RMN (DMSO) δ: 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06–6,97 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,41–4,76 (m, 2H), 4,50–3,89 (m, 4H), 3,06–2,21 (m, 11H), 2,17–1,71 (m, 4H), 1,65–1,33 (m, 4H).

65		(1-(4-metil-piperazin-1-il)-ciclopentil)(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)metanona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,10 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,14–4,45 (m, 2H), 3,75–3,51 (m, 1H), 3,51–3,26 (m, 1H), 3,23–2,19 (m, 13H), 2,47 (s, 3H), 2,17–1,28 (m, 8H).
66		2-(piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,62–4,48 (m, 1H), 4,40–4,14 (m, 1H), 3,77–3,44 (m, 3H), 3,28–2,94 (m, 3H), 2,95–2,76 (m, 4H), 2,75–2,41 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 38%) y 1,15 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 62%) (3H).
67		2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,17–7,01 (m, 2H), 6,71 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,81–4,56 (m, 1H), 4,32–4,00 (m, 1H), 3,88–3,28 (m, 7H), 3,27–2,73 (m, 4H), 2,72–2,32 (m, 5H), 2,08 (s, 3H), 1,46–1,03 (m, 3H).
68		1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,62–7,51 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (td, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 40%) y 6,28 (s, 60%) (1H), 5,36 (d, J = 16,2 Hz, 60%) y 5,06 (d, J = 17,1 Hz, 40%) (1H), 5,15 (d, J = 16,3 Hz, 60%) y 4,92 (d, J = 17,1 Hz, 40%) (1H), 4,36–4,02 (m, 4H), 3,40–3,24 (m, 1H), 2,90–2,58 (m, 5H), 2,57–2,18 (m, 4H), 2,32 (s, 40%) y 2,23 (s, 60%) (3H), 2,18–2,03 (m, 1H), 1,85–1,66 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 40%) y 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 60%) (3H).

### Actividad biológica

#### Estudio farmacológico

5

#### Ensayo de radioligando del receptor sigma 1 humano

Para investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 al receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y [ $^3\text{H}$ ](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7  $\mu\text{g}$  de suspensión de membranas, 5 nM de [ $^3\text{H}$ ](+)-pentazocina o bien en ausencia o bien en presencia de tampón o haloperidol 10  $\mu\text{M}$  para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Se incubaron las placas a 37°C durante 120 minutos. Tras el periodo de incubación, se transfirió entonces la mezcla de reacción a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado en hielo (pH 7,4). Se secaron los filtros y se contaron a aproximadamente el 40% de eficacia en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando cóctel de centelleo líquido EcoScint.

Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (II) a continuación:

20

Ej.	Ki (nM)
1	105
2	96,1
3	68,2
4	10,2
5	39,8
6	14,4
7	24,8
8	29,6
9	129
10	25
11	60,8
12	14,6
13	69,7

Tabla II

Ej.	Ki (nM)
26	123
27	25,6
29	125
30	241
32	234
33	84,3
34	56,5
37	500
38	89,3
39	427
41	73
43	151
44	175

# ES 2 754 385 T3

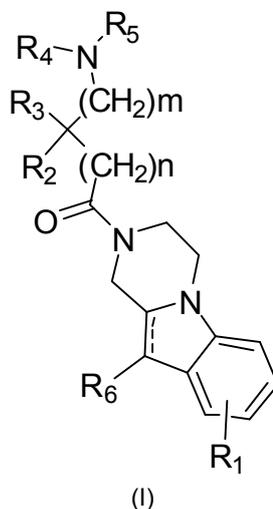
14	24
15	26,2
16	22,2
17	10,9
19	55,9
20	28,8
21	21,9
22	292
24	37,6
25	118

46	75,5
47	49,5
48	142
49	91,7
50	251
51	59,9
52	142,1
53	94,7
54	71,6

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I), o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en donde

- 10 **m** se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;  
**n** se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;  
 ---- representa un enlace sencillo o doble;  
**R<sub>1</sub>** representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo y halógeno;  
 15 **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cicloalquilo, o **R<sub>2</sub>** y **R<sub>3</sub>** forman juntos un cicloalquilo o un heterociclilo;  
**R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o **R<sub>4</sub>** y **R<sub>5</sub>** junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde dicho heterociclilo no es un ftalimidilo;  
 20 **R<sub>6</sub>** se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;  
 en donde los grupos sustituidos definidos anteriormente están sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados seleccionados de OR', =O, SR', SOR', SO<sub>2</sub>R', OSO<sub>2</sub>R', OSO<sub>3</sub>R', NO<sub>2</sub>, NHR', N(R')<sub>2</sub>, =N-R', N(R')COR', N(COR')<sub>2</sub>, N(R')SO<sub>2</sub>R', N(R')C(=NR')N(R')R', N<sub>3</sub>, CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', OCON(R')<sub>2</sub>, CONHR', CON(R')<sub>2</sub>, CON(R')OR', CON(R')SO<sub>2</sub>R', PO(OR')<sub>2</sub>, PO(OR')R', PO(OR')(N(R')R'), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo y grupo heterocíclico, en donde cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, SH, CN, halógeno, COH, CO-  
 25 alquilo, COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, arilo y grupo heterocíclico.

- 30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde m se selecciona de 0, 1 y 2 y/o n se selecciona de 0, 1 y 2.  
 3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que se selecciona de:

35

- [1] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [2] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [3] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [4] clorhidrato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona  
 40 [5] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona  
 [7] 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [8] maleato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [9] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)propan-1-ona  
 [11] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(dimetilamino)butan-1-ona  
 45 [12] 2-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona  
 [13] 2-(azepan-1-il)-1-(8-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [14] 1-(10-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona  
 [16] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona  
 [17] 3-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

- [18] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [19] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [20] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona  
 [21] 4-(azepan-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 5 [22] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [23] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [24] 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [25] 2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [26] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 10 [27] 2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [28] 1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propan-1-ona  
 [29] 2-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [30] 2-(2-(dietilamino)etilamino)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [31] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)propan-1-ona  
 15 [32] (R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [33] (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [34] (S)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [35] (R)-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [36] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona  
 20 [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [38] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [39] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)butan-1-ona  
 [40] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)propan-1-ona  
 [41] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 25 [42] 4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 [43] 4-(dimetilamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona  
 [44] 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [45] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [46] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 30 [47] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [48] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [49] (S)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [50] (R)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona  
 [51] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 35 [52] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [53] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 40 [54] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [55] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-morfolinoetanona  
 [56] clorhidrato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)etanona  
 [57] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona  
 45 [58] maleato de 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetilamino)propan-1-ona  
 [59] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [60] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propan-1-ona  
 [61] (3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)ciclopropil)metanona  
 [62] (8-fluoro-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)ciclopropil)metanona  
 50 [63] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)propan-1-ona  
 [64] (3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)metanona  
 [65] (1-(4-metilpiperazin-1-il)ciclopentil)(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)metanona  
 [66] 2-(piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 55 [67] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 [68] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)butan-1-ona

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

4. Un compuesto que se selecciona de:

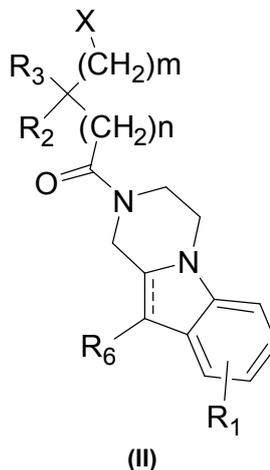
- [6] clorhidrato de 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona  
 [10] 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona  
 65 [15] 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(10-metil-3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona

o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, el procedimiento se selecciona de:

5

a) un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II)

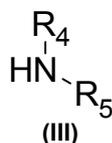


10

donde m, n,  $\overline{\text{-----}}$ , R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) y X es un grupo saliente adecuado,

15

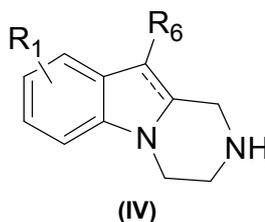
con un compuesto de fórmula general (III)



20

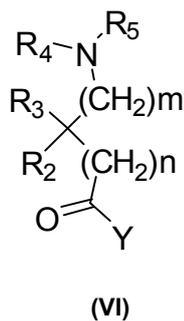
donde R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula general (I);

b) un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV):



25

donde  $\overline{\text{-----}}$ , R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)

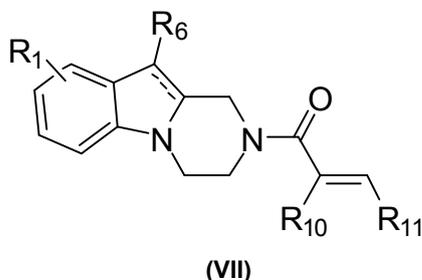


30

donde m, n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), e Y es OH o un grupo saliente adecuado;

5 o

c) un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (VII)



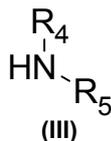
10

donde  $\text{-----}$ , R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> tienen el mismo significado que en la fórmula general (I) y

15

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, y cicloalquilo sustituido o no sustituido;

con un compuesto de fórmula general (III)



20

donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o un compuesto como se ha definido en la reivindicación 4, o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

7. Un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido en la reivindicación 1 o un compuesto como se ha definido en la reivindicación 4, o un enantiómero, diastereoisómero, racemato, solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como medicamento.

30

8. El compuesto para su uso según la reivindicación 7, en donde el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por receptor sigma seleccionada de dolor; diarrea; trastornos lipoproteicos; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; obesidad; migraña; artritis; hipertensión; arritmia; úlcera; glaucoma; déficits de aprendizaje, memoria y atención; trastornos de la cognición; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades desmielinizantes; adicción a fármacos y sustancias químicas incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía; accidente cerebrovascular incluyendo accidente cerebrovascular isquémico; epilepsia; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

35

40

9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en donde el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.