

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS DE PIRAZINO-[1,2-a]INDOL, SU PREPARACIÓN Y USO EN MEDICAMENTOS

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

Dirección Electrónica: patents@olartemoure.com

Dirección: Avda. Mare de Déu de Monserrat, 221 E-08041 Barcelona

Domicilio/País de constitución: ESPAÑA - BARCELONA - BARCELONA

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☒ EMPRESA EXTRANJERA

☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 1035785-

3 Solicitantes

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.	NN	1035785

4 Datos del Inventor

Nombre:		Ramón MERCE-VIDAL	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:		Casanova, 264, 4Â°, 1a, E-08021 Barcelona	Domicilio/País de constitución:	ESPAÑA - BARCELONA - BARCELONA
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	MERCE-VIDAL Ramón	ESPAÑA		
2.	DÍAZ FERNÁNDEZ José Luis	ESPAÑA		
3.	ALMANSA ROSALES Carmen	ESPAÑA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESPAÑA	BARCELONA	BARCELONA	Casanova, 264, 4Â°, 1a, E-08021 Barcelona
2.	ESPAÑA	BARCELONA	BARCELONA	Cadi, 21 E-08240 Manresa-Barcelona
3.	ESPAÑA	BARCELONA	BARCELONA	Teodora Lamadrid, 41, Entresuelo, 4a E-08022 Barcelona
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			

Nombre:	CARLOS R. OLARTE GARCIA	Dirección Electrónica:	patents@olartemoure.com
Dirección:	Cra. 5ta No. 34-03	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 79782747-			
Presentación de Poder			
Año de Radicación			
Número de Radicación			
8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	PCT/EP2014/058145	Fecha Solicitud:	22/04/2014
Número Publicacion:	WO2014/173901	Fecha Publicacion:	30/10/2014
9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13382145.4 (32) Fecha 23/04/2013
10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		13	Pago Reivindicaciones: No
11	Reducción de tasas.		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas			

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">☒ Reivindicaciones☒ Descripción☐ Dibujos y/o Figuras☒ Resumen☐ Certificado Depósito Material Biológico☐ Uso de Conocimiento tradicional☐ Listado de secuencias☐ Artes finales 12 x 12 cm☒ Poderes, si fuere el caso☒ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad☒ Otros Anexos |
|--|

**COMPUESTOS DE PIRAZINO-[1,2-a]INDOL, SU PREPARACIÓN Y USO EN
MEDICAMENTOS**

DESCRIPCIÓN

5 CAMPO DE LA INVENCION

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 (σ), 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.

“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)).

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

10 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 a partir de sus
 15 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,
 20 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
 25 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].

30 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
 35 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 a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de
5 señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

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
10 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.

Adicionalmente, los ligandos de receptores sigma-2, especialmente antagonistas, pueden ser útiles como agentes para
15 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
20 un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

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
25 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
30 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 la posibilidad
35 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.

5 Por ejemplo, el documento WO2007/098961 A1 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
10 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
15 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.

20 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.

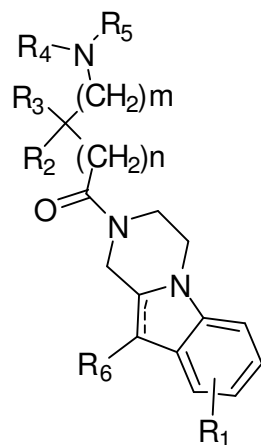
25 A pesar de estos antecedentes, todavía existe la necesidad de hallar compuestos adicionales que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean preferiblemente tanto eficaces como selectivos así como que tengan potencialmente buenas propiedades de "capacidad farmacológica",
30 es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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer compuestos de pirazino-
35 [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, es un objeto de la presente invención un compuesto de fórmula general (I), o una sal, isómero, profármaco
5 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

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

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

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

R₁ 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
15 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, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈,
20 -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no
25 sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,

heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ y halógeno;

o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicliclilo sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 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, heterocicliclilo sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$;

o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterocicliclilo sustituido o no sustituido;

R_6 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, heterocicliclilo sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno;

t se selecciona de 0, 1 y 2;

R_8 y R_9 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, heterocicliclilo 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,
 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico,
 5 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 Terc-butil éster de ácido [2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 10 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,
 Hidrocloruro 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,
 15 8-cloro-2-(dietilaminoacetil)-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
 20 3-morfolino-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona.

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,
 25 isómero, profármaco 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
 30 sal, isómero, profármaco 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, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable
 35 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
5 anteriormente, o una sal, isómero, profármaco 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.

Otro objeto de la invención se refiere a un método para el
10 tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió
15 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
20 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
25 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,
30 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
35 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.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el mismo 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, benzhidrilo 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-etenilo, 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.

10 “Ariilo” se refiere a radicales de anillos únicos y múltiples, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos ariilo separados y/o condensados. Los grupos ariilo 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 heteroalicíclicos 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 heteroalicíclicos 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 heteroalicíclicos 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, tetrahydrofurilo, dihydrofurilo, tetrahydrotienilo, tetrahydrotiopirano, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, 5 piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, 10 ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizino.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más 15 grupos adecuados tales como OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , OSO_2R' , OSO_3R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $N(R')COR'$, $N(COR')_2$, $N(R')SO_2R'$, $N(R')C(=NR')N(R')R'$, N_3 , CN , halógeno, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCOOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, $CON(R')OR'$, $CON(R')SO_2R'$, $PO(OR')_2$, $PO(OR')R'$, $PO(OR')(N(R')R')$, grupo 20 alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{10} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , arilo y heterocíclico, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , CO -alquilo, $COOH$, grupo alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{10} , alqueno C_2-C_{12} , 25 alquino C_2-C_{12} , arilo y 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.

30 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 35 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
5 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
10 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
15 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_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales
20 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
25 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
30 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,
35 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),
5 incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) también está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca
10 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
15 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
20 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^a ed. (Donald J. Abraham ed.,
25 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
30 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 dado al que se hace referencia en el presente documento
35 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
5 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
10 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 alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el
15 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-
20 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
25 ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del
30 alcance 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
35 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 profármacos.

El experto 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 dados a conocer 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 y 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 un estado 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 la aparición o el desarrollo de una enfermedad o un estado antes de su aparición.

Por tanto, por "tratando" o "tratamiento" y/o "previniendo" o "prevención", en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado 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 el estado que esté tratándose. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que se inhibe por completo el estado, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no experimenta el estado.

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.

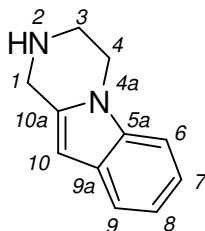
En una realización particular, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido 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 una realización más particular, 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 y halógeno.

- 5 Preferiblemente, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y halógeno. Más preferiblemente, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de
10 benceno seleccionadas independientemente de metilo y fluoro.

Según una realización particular, R_1 , 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
15 anillo de pirazino-[1,2-a]indol son particularmente apropiados.

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 ó 2.

- 25 En una realización particular, R_2 y R_3 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
30 sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido,

heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización particular, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
5 sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido.

En una realización más particular, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
10 sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo C_3-C_6
15 sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, o R_2 y R_3 forman juntos un ciclopropilo o ciclopentilo.

En una realización particular de la invención, R_2 y R_3 ,
20 independientemente el uno del otro, no son bencilo sustituido o no sustituido.

En una realización particular R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no
25 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.

30 En otra realización particular, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.

35 En otra realización particular, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un grupo heterociclilo opcionalmente

sustituido con un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o halógeno.

En una realización más particular, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o R_4 y R_5 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 ó 7 miembros sustituido o no sustituido. Dicho heterociclilo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido preferiblemente no es aromático (grupo heteroalícíclico).

En una realización particular de la invención, el heterociclilo que forman R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente no es un ftalimidilo.

Preferiblemente, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y etilo o metilo sustituidos o no sustituidos, o R_4 y R_5 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_4 y R_5 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-metilhexahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo y morfolinilo.

En algunas variantes de la invención, R_4 y R_5 , independientemente el uno del otro, no son hidrógeno, o R_4 y R_5 , simultáneamente, no son hidrógeno.

En una realización particular, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido

tal como alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización adicional, R₆ no es arilo sustituido o no sustituido, o no es heterociclilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere 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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [53] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [54] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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

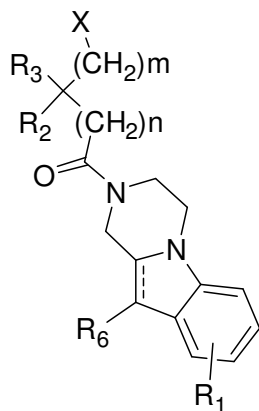
5 [68] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-
((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol-3,4-c]pirrol-
2(1H)-il)butan-1-ona

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

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

MÉTODO A

15 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 (II)

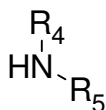


20

(II)

en la que m, n, $\overline{\text{-----}}$, R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los mismos
significados que en la fórmula general (I) y X es un grupo
saliente adecuado,

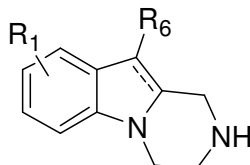
25 con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

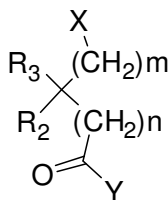
en la que R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

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



(IV)

en la que ----, R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la
 10 fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (V)



(V)

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

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
 20 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
 25 orgánicos inertes. Más específicamente, los ejemplos de disolventes orgánicos que van a usarse en la presente invención son éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano; alcoholes primarios C_1-C_6 tales como metanol, etanol, propanol; compuestos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno;

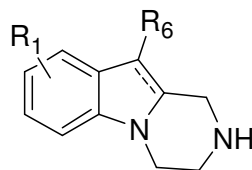
compuestos de nitrilo tales como acetonitrilo, etc. Pueden realizarse estas reacciones convenientemente a una temperatura de entre -30°C y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para estas reacciones.

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.

10

MÉTODO B

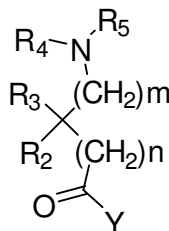
Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

en la que --- , R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)

20



(VI)

en la que 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.

25

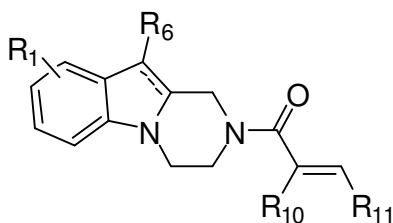
Puede realizarse la amidación mediante diferentes rutas. Por ejemplo, puede lograrse la amidación mediante la activación

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
 5 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
 10 esta 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
 15 productos disponibles comercialmente según métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

MÉTODO C

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula
 20 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 (VII)



25

(VII)

en la que ----- , 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,
 30 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; con un compuesto de fórmula general (III)



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

El procedimiento mencionado anteriormente es válido para
10 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.

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



en la que R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula general (VIII)



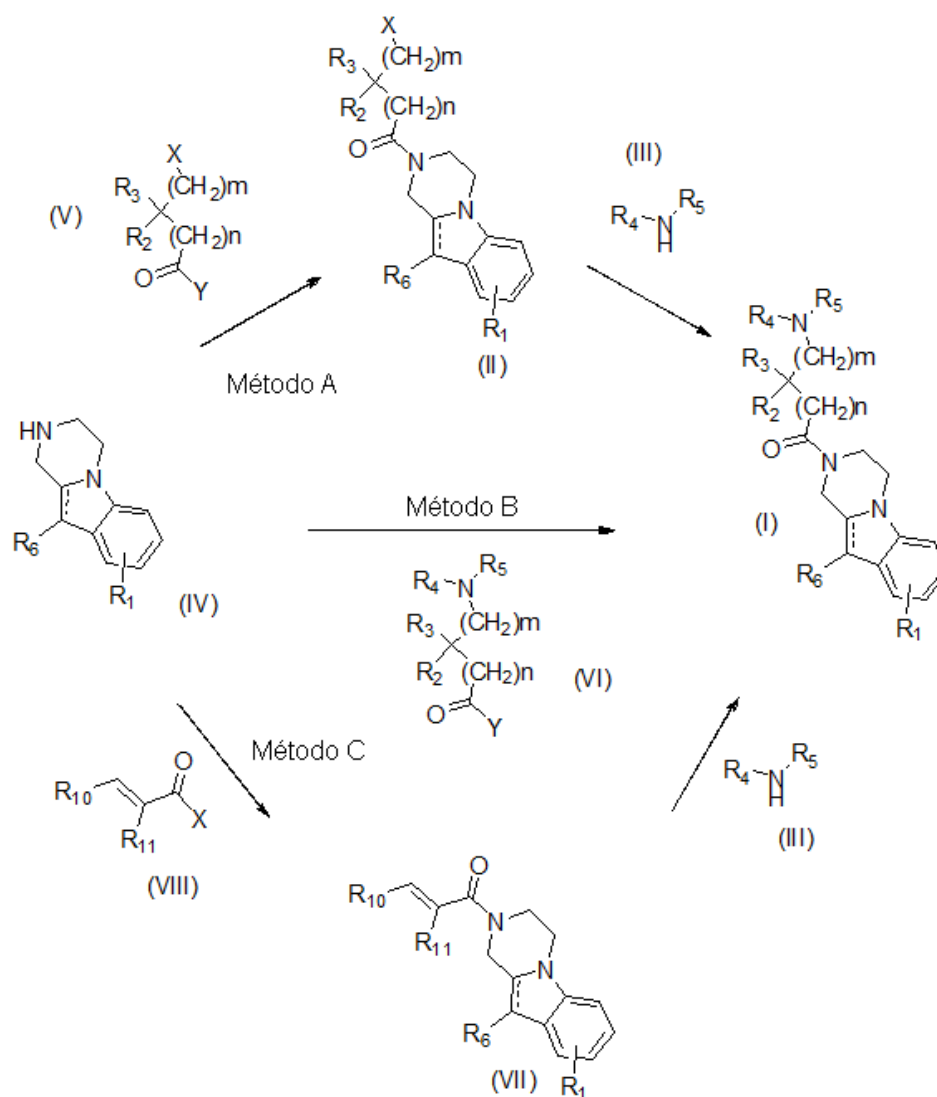
en la que R_{10} y R_{11} tienen los mismos significados que en la fórmula general (VII) y X es un grupo saliente adecuado.

Puede realizarse la reacción anterior en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases
25 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 $\text{C}_1\text{-C}_5$)amina, di(alquil $\text{C}_1\text{-C}_5$)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
5 usarse en la presente invención son éteres tales como dietil éter, 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
10 convenientemente a una temperatura de entre $-30^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para esta reacción.

Los compuestos de fórmula general (IV) y (VIII) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de
15 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, isómero, profármaco 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 terminado 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 aquéllos 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, bucal, 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, pastillas, 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.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo, 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 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 500 mg/kg/día.

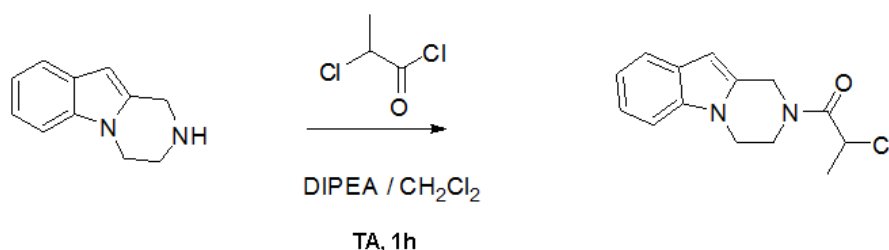
Habiéndose descrito la presente invención en términos generales, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplos

30 Método A

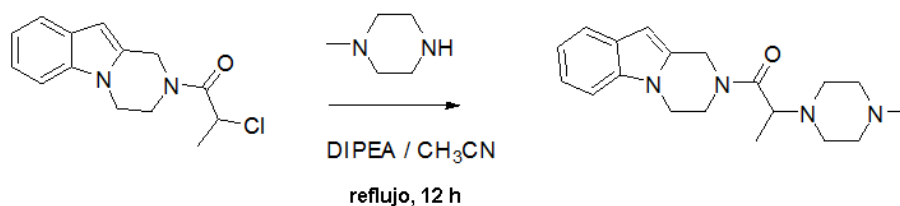
Ejemplo 1: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

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
 5 gota a gota de cloruro de 2-cloropropanoílo (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 entonces se evaporaron hasta sequedad para
 10 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

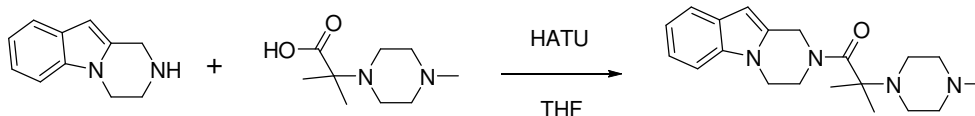


15 A una mezcla de 2-cloro-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona (170 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml), se le añadió diisopropiletilamina (167 mg, 1,3 mmol) seguido por la adición gota a gota de
 20 metilpiperazina (130 mg, 1,3 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 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
 25 se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en

bruto (100 mg, rendimiento del 47%) como un aceite de color marrón.

Método B

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

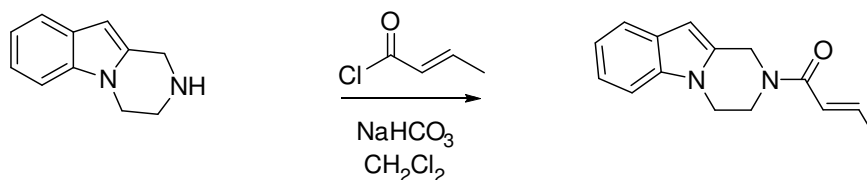


A una suspensión de dibromhidrato de ácido 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico (308 mg, 0,89 mmol) en THF
 10 anhidro (18 ml), se le añadió diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la suspensión de color blanco resultante, se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol (150 mg, 0,87 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,
 15 metanaminio (HATU) (519 mg, 1,36 mmol) y se agitó la mezcla 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
 20 magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto que se cromatografió sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 52%).

25 Método C

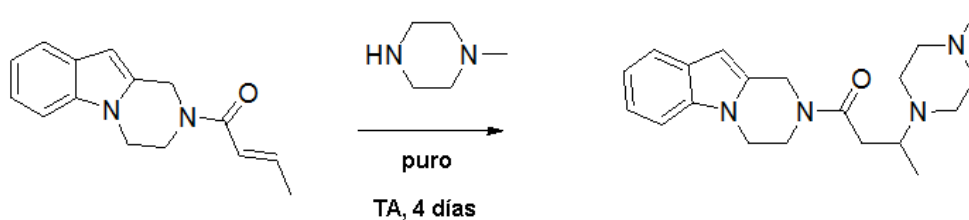
Ejemplo 3: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona

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 crotonoílo (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, 10 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



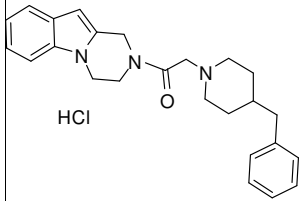
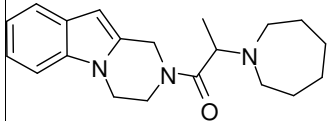
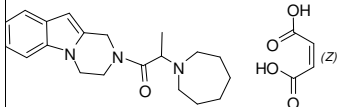
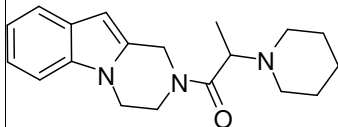
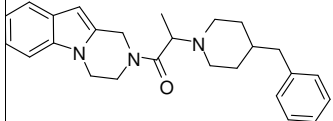
A N-metilpiperazina (3 ml), se le añadió 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)but-2-en-1-ona (112 mg, 0,6 mmol) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 4 días hasta que se completó mediante seguimiento con CCF, se extinguió con agua y se 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.

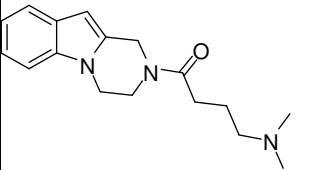
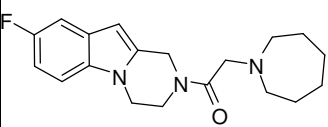
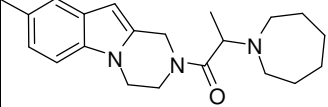
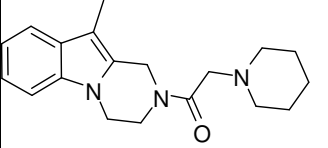
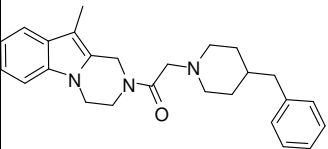
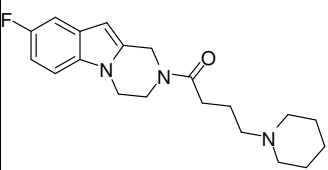
Se enumeran compuestos particulares de fórmula (I) en la tabla (I) a continuación.

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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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		clorhidrato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,59 (sa, 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		clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(piperidin-1-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,52 (sa, 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		clorhidrato de 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanol	¹ H-RMN (DMSO) δ : 9,54 (sa, 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 H-RMN (CDCl ₃) δ : 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 H-RMN (DMSO) δ : 9,34 (sa, 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 H-RMN (CDCl ₃) δ : 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-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 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

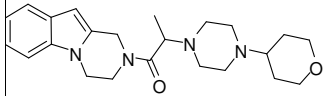
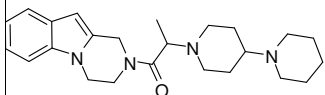
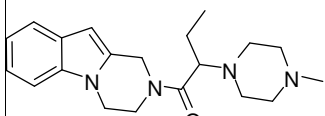
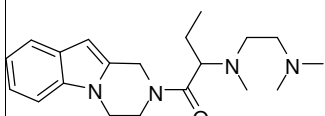
			(m, 4H), 3,68-3,46 (m, 1H), 2,80-2,27 (m, 5H), 2,21-1,97 (m, 1H), 1,73-1,37 (m, 2H), 1,36-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 50%) y 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 50%) (3H), 1,02-0,79 (m, 1H).
11		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(dimetil-amino)-butan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,57 (d, J = 7,5 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 H-RMN (CDCl ₃) δ: 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 H-RMN (CDCl ₃) δ: 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 H-RMN (CDCl ₃) δ: 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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).

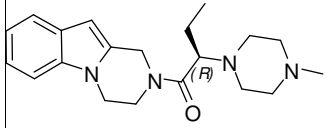
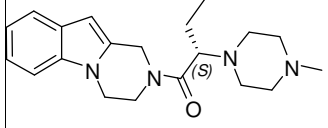
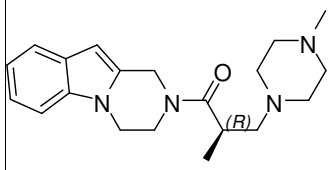
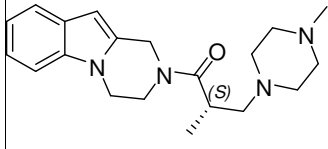
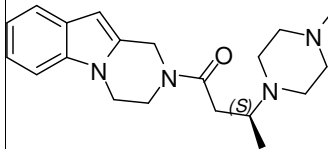
22		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,29 (s, 50%) (1H), 5,00 (s, 50%) y 4,95 (s, 50%) (2H), 4,25-4,01 (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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,19 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 50%)

		il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	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 H-RMN (DMSO) δ : 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 H-RMN (CD ₃ OD) δ : 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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),

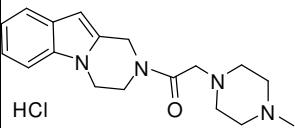
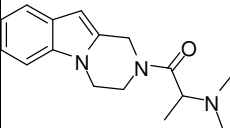
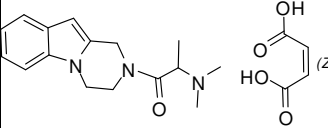
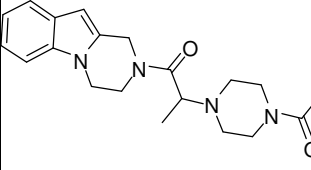
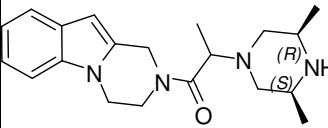
			3,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78-3,44 (m, 1H), 2,94-2,63 (m, 4H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 57%) y 1,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 43%) (3H).
32		(R)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,10 (m, 2H), 6,70 (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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).

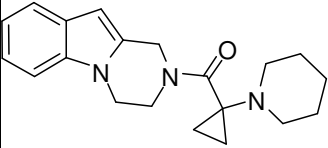
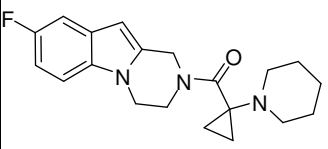
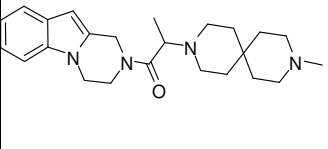
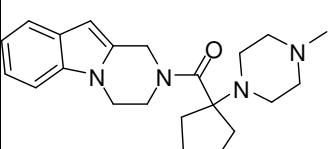
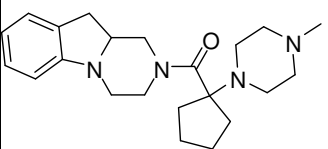
			64%) (3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 36%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 64%) (3H).
36		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 44%) y 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 56%) (1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,14 (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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)(metil-amino)-butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).

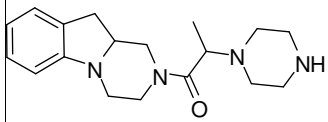
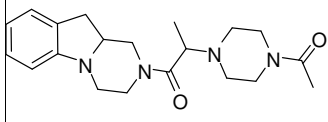
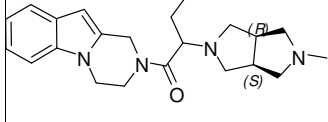
40		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)-etil)(metil)-amino)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 5,26 (d, J = 16,5 Hz, 50%) y 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-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-(dimetilamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).
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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-morfolino-etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 10,27 (sa, 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,

			² H), 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)etanona	¹ H-RMN (DMSO) δ : 11,67 (sa, 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetil-amino)-propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 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	¹ H-RMN (DMSO) δ : 9,68 (sa, 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(4-metilpiperazin-1-il)-ciclopentil)-metanona	¹ 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-metilpiperazin-1-il)-ciclopentil)(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 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-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-ona	^1H -RMN (CD_3OD) δ : 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-acetil-piperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexa-hidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)butan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 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

Ensayo de radioligando del receptor sigma 1 humano

- 5 Para investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 a receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y $[^3\text{H}](+)\text{-pentazocina}$ (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7 μg de suspensión de membranas, 5 nM de $[^3\text{H}](+)\text{-pentazocina}$ o bien
- 10 en ausencia o bien en presencia de tampón o haloperidol 10 μM 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
- 15 placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y se lavaron

las placas 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con 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.

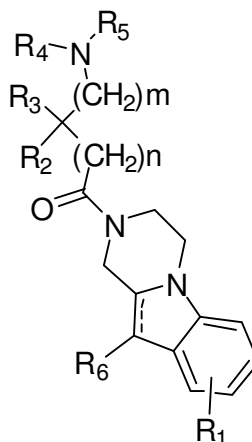
- 5 Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (II) a continuación:

Tabla II

Ej.	Ki (nM)	Ej.	Ki (nM)
1	105	26	123
2	96,1	27	25,6
3	68,2	29	125
4	10,2	30	241
5	39,8	32	234
6	14,4	33	84,3
7	24,8	34	56,5
8	29,6	37	500
9	129	38	89,3
10	25	39	427
11	60,8	41	73
12	14,6	43	151
13	69,7	44	175
14	24	46	75,5
15	26,2	47	49,5
16	22,2	48	142
17	10,9	49	91,7
19	55,9	50	251
20	28,8	51	59,9
21	21,9	52	142,1
22	292	53	94,7
24	37,6	54	71,6
25	118		

REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que

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;

R₁ 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, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ y R₃ 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, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido,

- COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉ y halógeno;
- o R₂ y R₃ forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 5 R₄ y R₅ 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
- 10 sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈ y -C(O)NR₈R₉;
- o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 15 R₆ 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
- 20 sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;
- t se selecciona de 0, 1 y 2;
- 25 R₈ y R₉ 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,
- 30 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,
- 35

- 2-(2-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-oxobutil)isoindolin-1,3-diona,
 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico,
 5 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 Terc-butil éster de ácido [2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-
 10 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,
 Hidrocloruro 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,
 15 8-cloro-2-(dietilaminoacetil)-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
 20 3-morfolino-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa una o más sustituciones opcionales e
 25 independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido y halógeno.
 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que m se selecciona de 0, 1 y 2 y/o n se
 30 selecciona de 0, 1 y 2.
 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R₂
 35 y R₃ forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se selecciona de:
 - [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 35 [66] 2-(piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

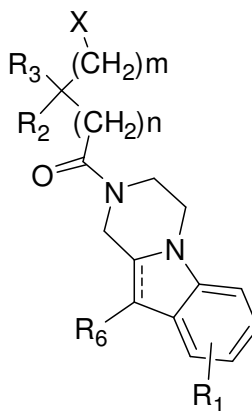
[67] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

[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

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose el procedimiento de:

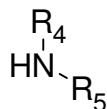
a) un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en la que m, n, $\overline{\text{-----}}$, R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) y X es un grupo saliente adecuado,

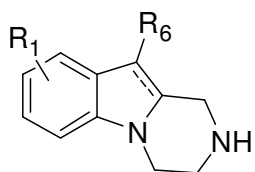
con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

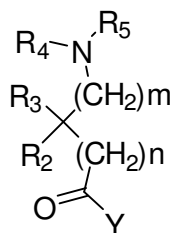
en la que R₄, R₅ tienen los mismos significados que en la fórmula general (I);

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



(IV)

en la que ----- , R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)

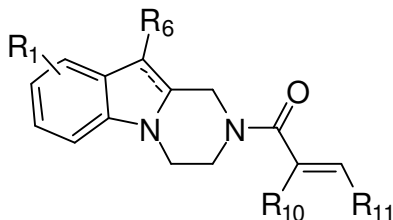


(VI)

en la que 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;

o

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



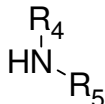
(VII)

en la que ----- , 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 heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido;

con un compuesto de fórmula general (III)



5

(III)

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

9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1,
10 o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1,
15 o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma.
- 20 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o el estado mediado por receptores sigma se selecciona de dolor; diarrea; trastornos lipoproteicos; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; obesidad; migraña; artritis; hipertensión; arritmia;
25 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
30 isquémico; epilepsia; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2014/058145

Ramón MERCE-VIDAL

Casanova, 264, 4º, 1ª
E-08021 Barcelona
España

José Luis DÍAZ FERNÁNDEZ

Cadí, 21 E-08240
Manresa -Barcelona
España

Carmen ALMANSA ROSALES

Teodora Lamadrid, 41, Entresuelo,
4ª E-08022 Barcelona
España

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P9184PC00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/058145	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 April 2014 (22-04-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 23 April 2013 (23-04-2013)
Applicant LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/4985 A61K31/55 A61K31/551 A61K31/553
A61K31/5377 A61P29/00

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/181452 A1 (BARALDI PIER GIOVANNI [IT] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) Paragraphs [0082]-[0084]; figure 2	1-6
X	----- US 5 721 245 A (DAVIS PETER DAVID [GB] ET AL) 24 February 1998 (1998-02-24) column 1, line 8 - line 62; examples 31a, 31b	1,3-5, 9-13
X	----- US 4 022 778 A (FREED MEIER E) 10 May 1977 (1977-05-10) column 10, line 41 - line 43; claim 1; examples 10, 13c, 13e ----- -/-	1-5,8-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 2014

Date of mailing of the international search report

19/05/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058145

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHAEL G N RUSSELL ET AL: "Benz[f]isoquinoline analogs as high-affinity .sigma. ligands", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 35, no. 11, 1 May 1992 (1992-05-01), pages 2025-2033, XP009139166, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00089A012 introduction; table IV; compound 42 -----	1-13
A	US 2003/171347 A1 (MATSUMOTO RAE R [US]) 11 September 2003 (2003-09-11) page 5, the two chemical structures; claim 2, formulae (D) and (E) -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/058145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003181452	A1	25-09-2003	AU 2002361864 A1 30-07-2003
		BR 0215288 A 21-12-2004	
		CA 2471562 A1 24-07-2003	
		CN 1617725 A 18-05-2005	
		EP 1487449 A1 22-12-2004	
		JP 2005517684 A 16-06-2005	
		KR 20040096508 A 16-11-2004	
		MX PA04006123 A 01-11-2004	
		NZ 533649 A 27-01-2006	
		US 2003181452 A1 25-09-2003	
		WO 03059353 A1 24-07-2003	
		ZA 200405327 A 05-07-2005	
US 5721245	A	24-02-1998	ID 996 B 08-10-1996
			IS 3555 A7 24-08-1990
			MX 19501 A 01-10-1993
			US 5721245 A 24-02-1998
			YU 26590 A 31-08-1991
			ZA 9001209 A 27-02-1991
US 4022778	A	10-05-1977	NONE
US 2003171347	A1	11-09-2003	AU 4198299 A 06-12-1999
			US 2003171347 A1 11-09-2003
			WO 9959409 A1 25-11-1999

**COMPUESTOS DE PIRAZINO-[1,2-a]INDOL, SU PREPARACIÓN Y USO EN
MEDICAMENTOS**

DESCRIPCIÓN

5 CAMPO DE LA INVENCION

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 (σ), 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.

“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)).

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

10 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 a partir de sus
15 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,
20 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
25 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].

30 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
35 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 a partir de estos orgánulos. Las señales de calcio pueden usarse en la ruta de
5 señalización para células normales y/o en la inducción de la apoptosis.

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
10 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.

Adicionalmente, los ligandos de receptores sigma-2, especialmente antagonistas, pueden ser útiles como agentes para
15 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
20 un papel en ciertos trastornos degenerativos en los que el bloqueo de estos receptores podría ser útil.

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
25 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
30 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 la posibilidad
35 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.

5 Por ejemplo, el documento WO2007/098961 A1 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
10 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
15 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.

20 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.

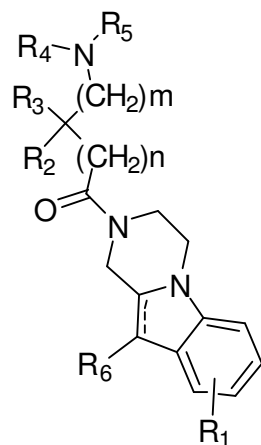
25 A pesar de estos antecedentes, todavía existe la necesidad de hallar compuestos adicionales que tengan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, que sean preferiblemente tanto eficaces como selectivos así como que tengan potencialmente buenas propiedades de "capacidad farmacológica",
30 es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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer compuestos de pirazino-
35 [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, es un objeto de la presente invención un compuesto de fórmula general (I), o una sal, isómero, profármaco
5 o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que

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

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

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

R₁ 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
15 sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈,
20 -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no
25 sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,

heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ y halógeno;

o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicliclilo sustituido o no sustituido;

R_4 y R_5 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, heterocicliclilo sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$ y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$;

o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterocicliclilo sustituido o no sustituido;

R_6 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, heterocicliclilo sustituido o no sustituido, heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$ y halógeno;

t se selecciona de 0, 1 y 2;

R_8 y R_9 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, heterocicliclilo 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,
 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico,
 5 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 Terc-butil éster de ácido [2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 10 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,
 Hidrocloruro 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,
 15 8-cloro-2-(dietilaminoacetil)-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
 20 3-morfolino-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona.

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,
 25 isómero, profármaco 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
 30 sal, isómero, profármaco 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, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable
 35 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
5 anteriormente, o una sal, isómero, profármaco 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.

Otro objeto de la invención se refiere a un método para el
10 tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió
15 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
20 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
25 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,
30 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
35 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.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el contexto de la presente invención, los siguientes términos tienen el mismo 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, benzhidrilo 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-etenilo, 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.

10 “Ariilo” se refiere a radicales de anillos únicos y múltiples, incluyendo radicales de múltiples anillos que contienen grupos ariilo separados y/o condensados. Los grupos ariilo 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, tetrahidrotiopirano, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, 5 piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, 10 ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizino.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más 15 grupos adecuados tales como OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , OSO_2R' , OSO_3R' , NO_2 , NHR' , $N(R')_2$, $=N-R'$, $N(R')COR'$, $N(COR')_2$, $N(R')SO_2R'$, $N(R')C(=NR')N(R')R'$, N_3 , CN , halógeno, COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCOOR'$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, $CONHR'$, $CON(R')_2$, $CON(R')OR'$, $CON(R')SO_2R'$, $PO(OR')_2$, $PO(OR')R'$, $PO(OR')(N(R')R')$, grupo 20 alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{10} , alqueno C_2-C_{12} , alquino C_2-C_{12} , arilo y heterocíclico, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , CO -alquilo, $COOH$, grupo alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_{10} , alqueno C_2-C_{12} , 25 alquino C_2-C_{12} , arilo y 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.

30 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 35 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
5 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
10 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
15 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_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales
20 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
25 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
30 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,
35 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),
5 incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) también está dentro del alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca
10 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
15 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
20 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^a ed. (Donald J. Abraham ed.,
25 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
30 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 dado al que se hace referencia en el presente documento
35 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
5 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
10 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 alcance de la presente invención.

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el
15 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-
20 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
25 ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N están dentro del
30 alcance 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
35 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 profármacos.

El experto 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 dados a conocer 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 y 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 un estado 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 la aparición o el desarrollo de una enfermedad o un estado antes de su aparición.

Por tanto, por "tratando" o "tratamiento" y/o "previniendo" o "prevención", en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados con el estado 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 el estado que esté tratándose. Como tal, el método de la presente invención también incluye situaciones en las que se inhibe por completo el estado, por ejemplo, se impide que se produzca, o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no experimenta el estado.

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.

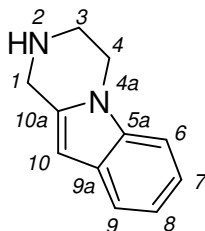
En una realización particular, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido 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 una realización más particular, 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 y halógeno.

- 5 Preferiblemente, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido y halógeno. Más preferiblemente, R_1 representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto de
10 benceno seleccionadas independientemente de metilo y fluoro.

Según una realización particular, R_1 , 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
15 anillo de pirazino-[1,2-a]indol son particularmente apropiados.

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 ó 2.

- 25 En una realización particular, R_2 y R_3 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
30 sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido,

heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización particular, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
 5 sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido.

En una realización más particular, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo
 10 sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido.

Preferiblemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o R_2 y R_3 forman juntos un cicloalquilo C_3-C_6
 15 sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo, o R_2 y R_3 forman juntos un ciclopropilo o ciclopentilo.

En una realización particular de la invención, R_2 y R_3 ,
 20 independientemente el uno del otro, no son bencilo sustituido o no sustituido.

En una realización particular R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no
 25 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 otra realización particular, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no
 30 sustituido, o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.

En otra realización particular, R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente forman un grupo heterociclilo opcionalmente

sustituido con un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenoil sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido o halógeno.

En una realización más particular, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o R_4 y R_5 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 ó 7 miembros sustituido o no sustituido. Dicho heterociclilo de 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido preferiblemente no es aromático (grupo heteroalícíclico).

En una realización particular de la invención, el heterociclilo que forman R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno puente no es un ftalimidilo.

Preferiblemente, R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y etilo o metilo sustituidos o no sustituidos, o R_4 y R_5 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_4 y R_5 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-metilhexahidropirrolilo[3,4-c]pirrolilo y morfolinilo.

En algunas variantes de la invención, R_4 y R_5 , independientemente el uno del otro, no son hidrógeno, o R_4 y R_5 , simultáneamente, no son hidrógeno.

En una realización particular, R_6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido

tal como alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En una realización adicional, R₆ no es arilo sustituido o no sustituido, o no es heterociclilo sustituido o no sustituido.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para los diferentes sustituyentes. La presente invención también se refiere 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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [53] (S)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- [54] (R)-2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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

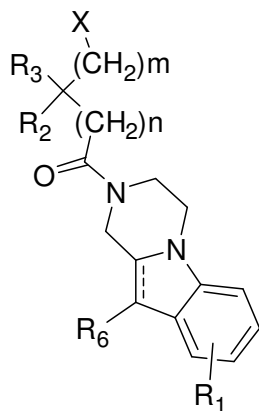
5 [68] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-
((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-
2(1H)-il)butan-1-ona

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

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

MÉTODO A

15 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 (II)

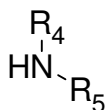


(II)

20

en la que m, n, $\overline{\quad}$, R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los mismos
significados que en la fórmula general (I) y X es un grupo
saliente adecuado,

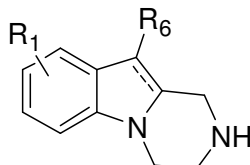
25 con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

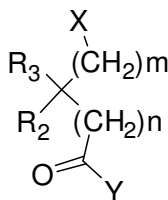
en la que R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

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



(IV)

en la que ----, R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la
 10 fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (V)



(V)

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

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
 20 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
 25 orgánicos inertes. Más específicamente, los ejemplos de disolventes orgánicos que van a usarse en la presente invención son éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano; alcoholes primarios C_1-C_6 tales como metanol, etanol, propanol; compuestos halogenados tales como cloroformo, cloruro de metileno;

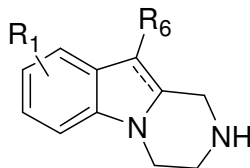
compuestos de nitrilo tales como acetonitrilo, etc. Pueden realizarse estas reacciones convenientemente a una temperatura de entre -30°C y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para estas reacciones.

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.

10

MÉTODO B

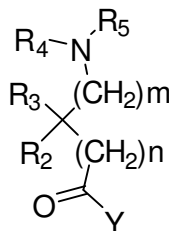
Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula general (I) tal como se definió anteriormente, o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de fórmula general (IV):



(IV)

en la que --- , R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)

20



(VI)

en la que 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.

25

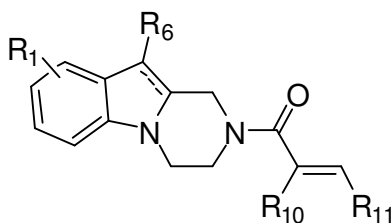
Puede realizarse la amidación mediante diferentes rutas. Por ejemplo, puede lograrse la amidación mediante la activación

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
 5 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
 10 esta 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
 15 productos disponibles comercialmente según métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

MÉTODO C

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de fórmula
 20 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 (VII)



25

(VII)

en la que ----- , 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,
 30 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; con un compuesto de fórmula general (III)



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

El procedimiento mencionado anteriormente es válido para
10 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.

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



en la que --- , R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula general (VIII)



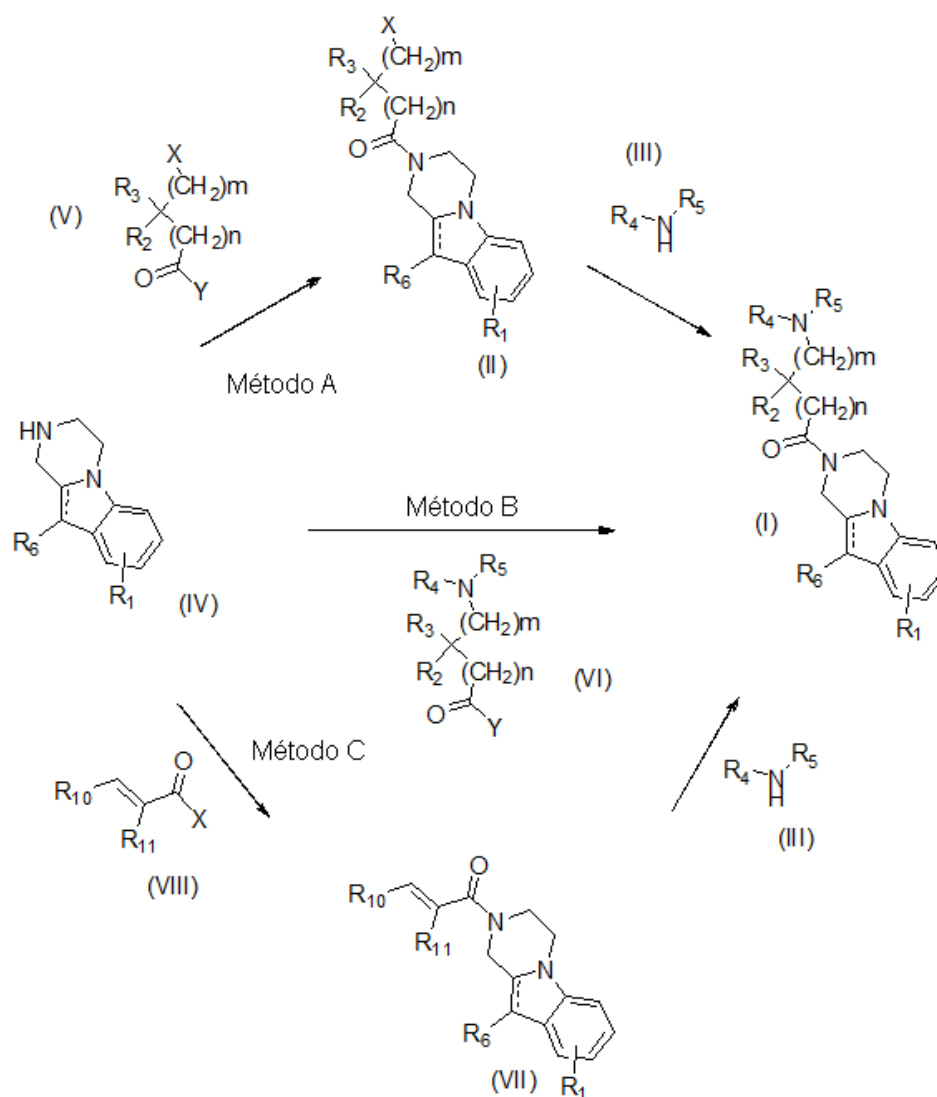
en la que R_{10} y R_{11} tienen los mismos significados que en la fórmula general (VII) y X es un grupo saliente adecuado.

Puede realizarse la reacción anterior en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases
25 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 $\text{C}_1\text{--}\text{C}_5$)amina, di(alquil $\text{C}_1\text{--}\text{C}_5$)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
5 usarse en la presente invención son éteres tales como dietil éter, 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
10 convenientemente a una temperatura de entre $-30^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para esta reacción.

Los compuestos de fórmula general (IV) y (VIII) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de
15 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, isómero, profármaco 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 terminado 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 aquéllos 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, bucal, 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, pastillas, 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.

Otro aspecto de la invención es un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesita un tratamiento o una profilaxis de este tipo, 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 ó 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 500 mg/kg/día.

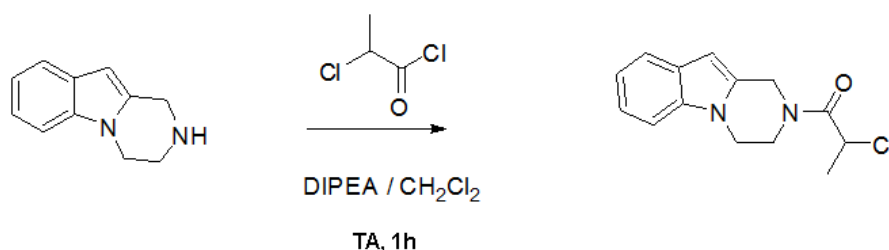
Habiéndose descrito la presente invención en términos generales, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos que se presentan como ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplos

30 Método A

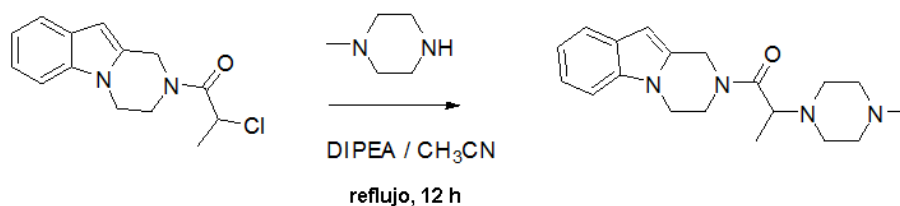
Ejemplo 1: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

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
 5 gota a gota de cloruro de 2-cloropropanoílo (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 entonces se evaporaron hasta sequedad para
 10 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

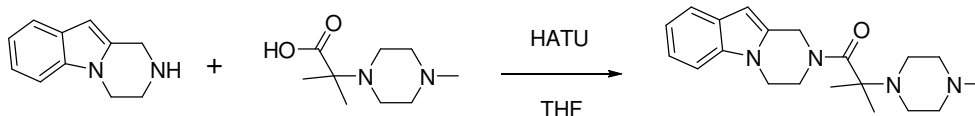


15 A una mezcla de 2-cloro-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona (170 mg, 0,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml), se le añadió diisopropiletilamina (167 mg, 1,3 mmol) seguido por la adición gota a gota de
 20 metilpiperazina (130 mg, 1,3 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 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
 25 se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto en

bruto (100 mg, rendimiento del 47%) como un aceite de color marrón.

Método B

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

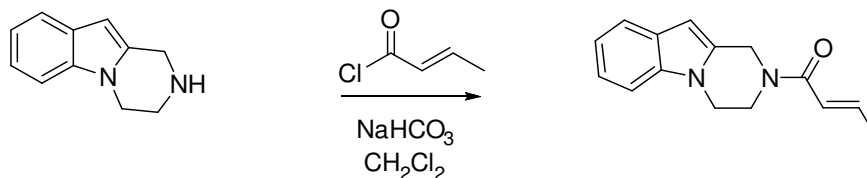


A una suspensión de dibromhidrato de ácido 2-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico (308 mg, 0,89 mmol) en THF
 10 anhidro (18 ml), se le añadió diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. A la suspensión de color blanco resultante, se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol (150 mg, 0,87 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,
 15 metanaminio (HATU) (519 mg, 1,36 mmol) y se agitó la mezcla 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
 20 magnesio y entonces se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un producto en bruto que se cromatografió sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (155 mg, rendimiento del 52%).

25 Método C

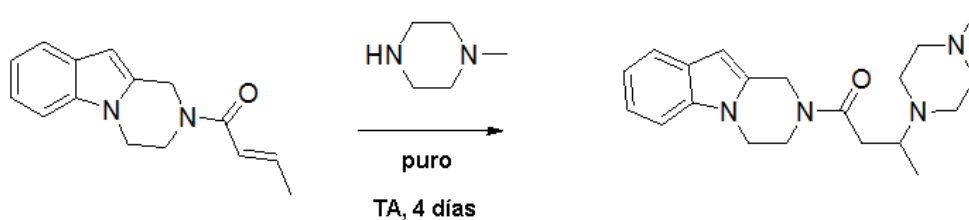
Ejemplo 3: 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona

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 crotonoílo (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, 10 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



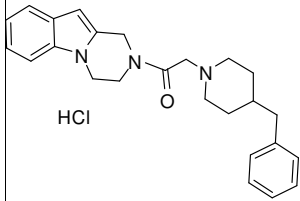
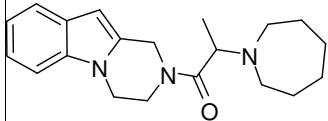
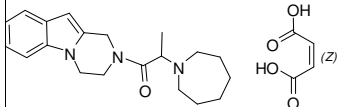
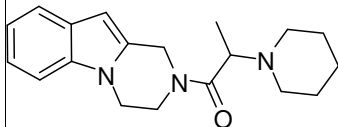
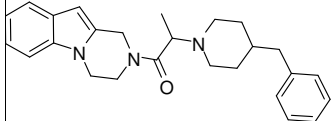
A N-metilpiperazina (3 ml), se le añadió 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)but-2-en-1-ona (112 mg, 0,6 mmol) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 4 días hasta que se completó mediante seguimiento con CCF, se extinguió con agua y se 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.

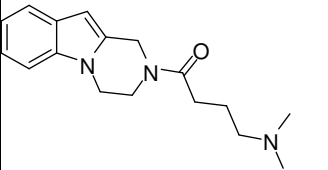
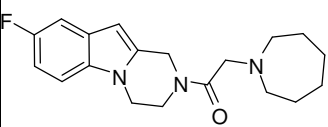
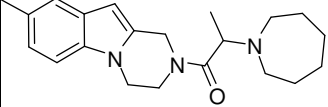
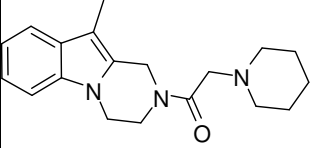
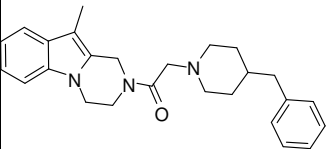
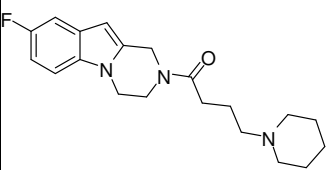
Se enumeran compuestos particulares de fórmula (I) en la tabla (I) a continuación.

Tabla I

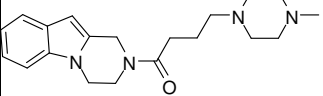
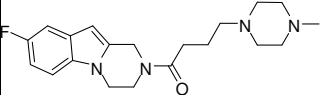
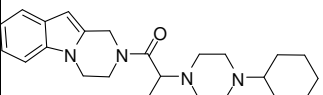
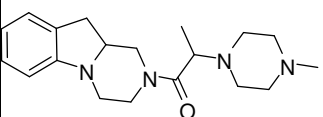
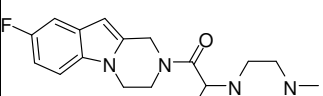
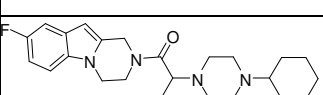
Ej.	Estructura	Nombre	RMN
-----	------------	--------	-----

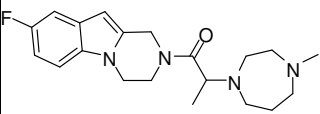
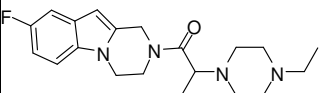
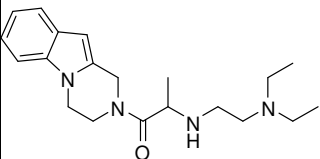
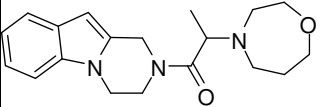
1		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 46%) y 6,29 (s, 54%) (1H), 5,21 (d, J = 16,2 Hz, 54%) y 5,18 (d, J = 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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		clorhidrato de 2-(azepan-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,59 (sa, 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		clorhidrato de 1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,52 (sa, 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

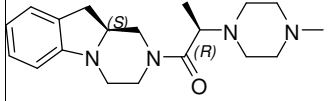
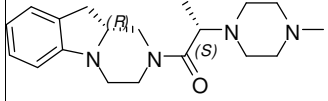
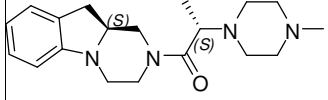
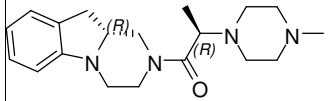
			(m, 1H).
6		clorhidrato de 2-(4-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanol	¹ H-RMN (DMSO) δ : 9,54 (sa, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25-7,16 (m, 3H), 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,35 (s, 68%) 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 H-RMN (CDCl ₃) δ : 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 H-RMN (DMSO) δ : 9,34 (sa, 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 H-RMN (CDCl ₃) δ : 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-bencilpiperidin-1-il)-1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 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

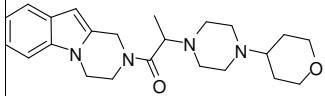
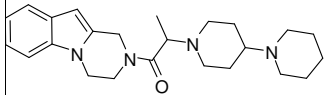
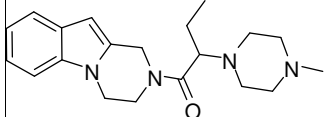
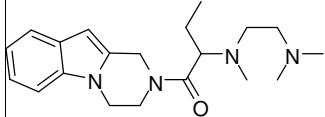
			(m, 4H), 3,68-3,46 (m, 1H), 2,80-2,27 (m, 5H), 2,21-1,97 (m, 1H), 1,73-1,37 (m, 2H), 1,36-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 50%) y 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 50%) (3H), 1,02-0,79 (m, 1H).
11		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(dimetil-amino)-butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,57 (d, 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)etanona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(piperidin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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).

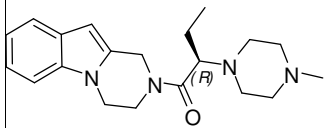
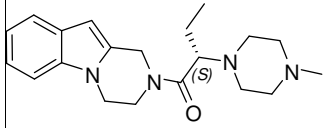
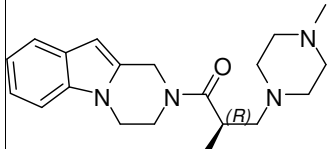
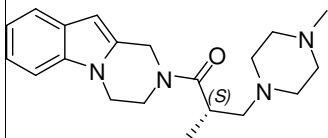
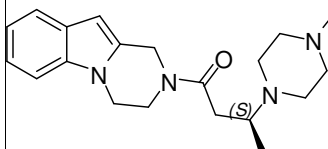
22		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-4-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,29 (s, 50%) (1H), 5,00 (s, 50%) y 4,95 (s, 50%) (2H), 4,25-4,01 (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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,19 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 2H), 6,93 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 50%)

		il)-1-(8-fluoro-3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	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 H-RMN (DMSO) δ : 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 H-RMN (CD ₃ OD) δ : 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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),

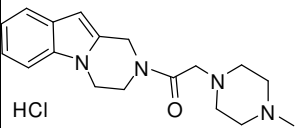
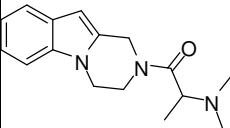
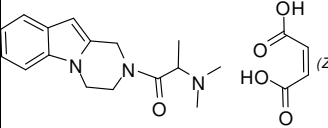
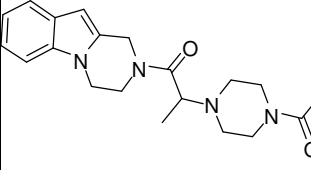
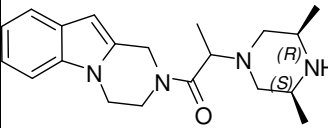
			3,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78-3,44 (m, 1H), 2,94-2,63 (m, 4H), 1,95-1,75 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 57%) y 1,23 (d, $J = 6,1$ Hz, 43%) (3H).
32		(R)-2-(4-metil-piperazin-1-il)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,10 (m, 2H), 6,70 (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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).

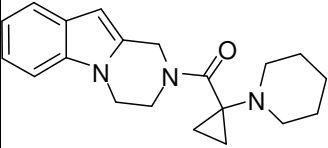
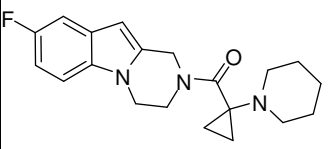
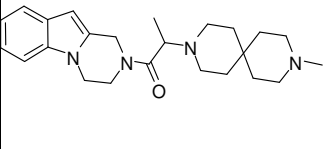
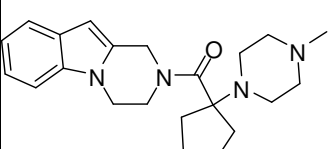
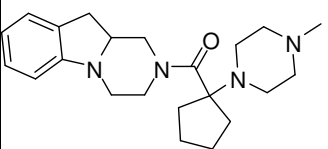
			64%) (3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 36%) y 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 64%) (3H).
36		1-(3,4-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 44%) y 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 56%) (1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,14 (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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetil-amino)-etil)(metil-amino)-butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).

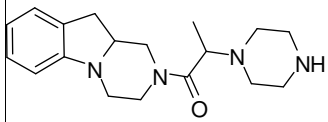
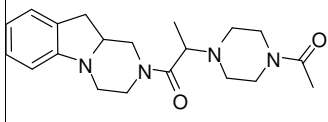
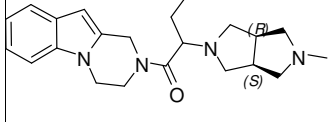
40		1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((2-(dimetilamino)-etil)(metil)-amino)-propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 50%) y 6,28 (s, 50%) (1H), 5,26 (d, J = 16,5 Hz, 50%) y 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-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-(dimetilamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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-metilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	^1H -RMN (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-metil-3-(4-metil-piperazin-1-il)propan-1-ona	^1H -RMN (CD_3OD) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-3-(4-metil-piperazin-1-il)butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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).
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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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	$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-morfolino-etanona	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 10,27 (sa, 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,

			² H), 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metil-piperazin-1-il)etanona	¹ H-RMN (DMSO) δ : 11,67 (sa, 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(dimetil-amino)-propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 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	¹ H-RMN (DMSO) δ : 9,68 (sa, 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(piperidin-1-il)-ciclopropil)-metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(9-metil-3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)propan-1-ona	¹ H-RMN (CDCl ₃) 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-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)(1-(4-metilpiperazin-1-il)-ciclopentil)-metanona	¹ 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-metilpiperazin-1-il)-ciclopentil)(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)metanona	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 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-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-ona	^1H -RMN (CD_3OD) δ : 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-acetil-piperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 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-dihidro-pirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexa-hidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)butan-1-ona	^1H -RMN (CDCl_3) δ : 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

Ensayo de radioligando del receptor sigma 1 humano

- 5 Para investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 a receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y $[^3\text{H}](+)\text{-pentazocina}$ (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7 μg de suspensión de membranas, 5 nM de $[^3\text{H}](+)\text{-pentazocina}$ o bien
- 10 en ausencia o bien en presencia de tampón o haloperidol 10 μM 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
- 15 placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y se lavaron

las placas 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con 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.

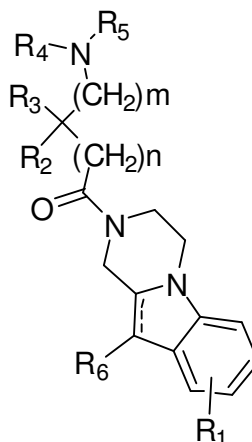
- 5 Algunos de los resultados obtenidos se muestran en la tabla (II) a continuación:

Tabla II

Ej.	Ki (nM)	Ej.	Ki (nM)
1	105	26	123
2	96,1	27	25,6
3	68,2	29	125
4	10,2	30	241
5	39,8	32	234
6	14,4	33	84,3
7	24,8	34	56,5
8	29,6	37	500
9	129	38	89,3
10	25	39	427
11	60,8	41	73
12	14,6	43	151
13	69,7	44	175
14	24	46	75,5
15	26,2	47	49,5
16	22,2	48	142
17	10,9	49	91,7
19	55,9	50	251
20	28,8	51	59,9
21	21,9	52	142,1
22	292	53	94,7
24	37,6	54	71,6
25	118		

REIVINDICACIONES

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



(I)

en la que

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;

R₁ 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, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ y R₃ 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, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido,

- COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉ y halógeno;
- o R₂ y R₃ forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 5 R₄ y R₅ 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
- 10 sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈ y -C(O)NR₈R₉;
- o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 15 R₆ 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
- 20 sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;
- t se selecciona de 0, 1 y 2;
- 25 R₈ y R₉ 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,
- 30 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,
- 35

- 2-(2-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-oxobutil)isoindolin-1,3-diona,
 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-carbámico,
 5 Terc-butil éster de ácido [2-(3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-etil]-metil-carbámico,
 Terc-butil éster de ácido [2-(8-fluoro-3,4-dihidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-il)-1-(4-hidroxi-bencil)-2-oxo-
 10 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,
 Hidrocloruro 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,
 15 8-cloro-2-(dietilaminoacetil)-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
 20 3-morfolino-1-(10-fenil-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa una o más sustituciones opcionales e
 25 independientes en el resto de benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido y halógeno.
 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que m se selecciona de 0, 1 y 2 y/o n se
 30 selecciona de 0, 1 y 2.
 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R₂
 35 y R₃ forman juntos un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido y cicloalquilo sustituido o no sustituido, o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno puente forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo sustituido o no sustituido.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se selecciona de:
 - [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 30 [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
- 35 [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
- 5 [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
- 10 [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
- 15 [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
- 20 [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
- 25 [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
- 35 [66] 2-(piperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

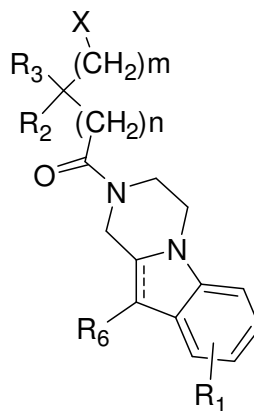
[67] 2-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-ona

[68] 1-(3,4-dihidropirazino-[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-((3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol-2(1H)-il)butan-1-ona

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionándose el procedimiento de:

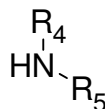
a) un procedimiento que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula general (II)



(II)

en la que m , n , --- , 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,

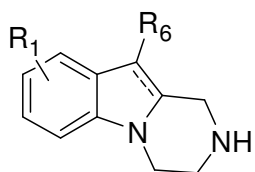
con un compuesto de fórmula general (III)



(III)

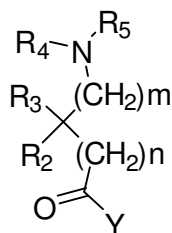
en la que R_4 , R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I);

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



(IV)

en la que ----- , R_1 y R_6 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (VI)

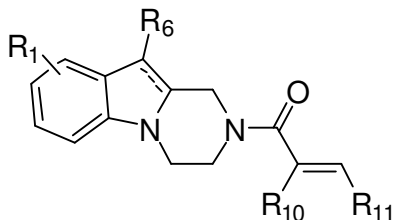


(VI)

en la que 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;

o

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



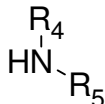
(VII)

en la que ----- , 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 heterocicliclilalquilo sustituido o no sustituido;

con un compuesto de fórmula general (III)



5

(III)

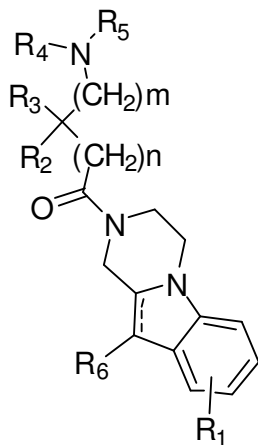
en la que R_4 y R_5 tienen los mismos significados que en la fórmula general (I).

9. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1,
10 o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1,
15 o una sal, enantiómero, diastereoisómero, racemato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o un estado mediado por receptores sigma.
- 20 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad o el estado mediado por receptores sigma se selecciona de dolor; diarrea; trastornos lipoproteicos; hiperlipidemia; hipertrigliceridemia; hipercolesterolemia; obesidad; migraña; artritis; hipertensión; arritmia;
25 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
30 isquémico; epilepsia; estrés; cáncer; estados psicóticos, en particular depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación y enfermedades autoinmunitarias.

13. Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que el dolor se selecciona de dolor neuropático, dolor inflamatorio u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

- 5 en la que las variables adoptan los diversos significados, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, particularmente en terapia para el dolor.



(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2014/058145

(22) International Filing Date:

22 April 2014 (22.04.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

13382145.4 23 April 2013 (23.04.2013) EP

(71) Applicant: LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
[ES/ES]; Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221, E-08041
Barcelona (ES).(72) Inventors: MERCE-VIDAL, Ramón; Casanova, 264,
4^a, 1^a, E-08021 Barcelona (ES). DÍAZ FERNÁNDEZ,

José Luis; Cadi, 21, E-08240 Manresa -Barcelona (ES).
ALMANSA ROSALES, Carmen; Teodora Lamadrid, 41,
Entresuelo, 4^a, E-08022 Barcelona (ES).

(74) Agent: BERNARDO NORIEGA, Francisco; ABG Pat-
entes, S.L, Edificio Euromor, Avenida de Burgos 16D, E-
28036 Madrid (ES).

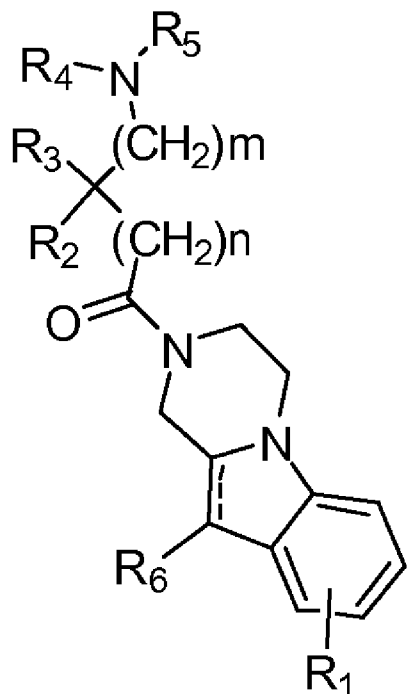
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,

[Continued on next page]

(54) Title: PYRAZINO[1,2-a]INDOLE COMPOUNDS, THEIR PREPARATION AND USE IN MEDICAMENTS

(57) Abstract: The invention refers to compounds of general formula (I) wherein the
variables take the various meanings, pharmaceutical compositions containing them
and their use in medicine, particularly in pain therapy.



(I)



UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PYRAZINO[1,2-a]INDOLE COMPOUNDS, THEIR PREPARATION AND USE IN MEDICAMENTS

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in medicine, particularly in pain therapy.

BACKGROUND

- 10 The search for new therapeutic agents has been greatly aided in recent years by better understanding of the structure of proteins and other biomolecules associated with target diseases. One important class of these proteins are the sigma (σ) receptors, cell surface receptors of the central nervous system (CNS) which may be related to the dysphoric, hallucinogenic and cardiac stimulant effects of opioids. From studies of the biology and function of sigma receptors, evidence has been presented that sigma
15 receptor ligands may be useful in the treatment of psychosis and movement disorders such as dystonia and tardive dyskinesia, and motor disturbances associated with Huntington's chorea or Tourette's syndrome and in Parkinson's disease (Walker, J.M. et al, Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). It has been reported that the known sigma receptor ligand rimcazole clinically shows effects in the treatment of psychosis
20 (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). The sigma binding sites have preferential affinity for the dextrorotatory isomers of certain opiate benzomorphans, such as SKF-10047, (+)-cyclazocine, and (+)-pentazocine and also for some narcoleptics such as haloperidol.

- 25 "The sigma receptor/s" as used in this application is/are well known and defined using the following citation: This binding site represents a typical protein different from opioid, NMDA, dopaminergic, and other known neurotransmitter or hormone receptor families (G. Ronsisvalle et al. Pure Appl. Chem. 73, 1499-1509 (2001)).

- 30 The sigma receptor has at least two subtypes, which may be discriminated by stereoselective isomers of these pharmacoactive drugs. SKF-10047 has nanomolar affinity for the sigma 1 (σ -1) site, and has micromolar affinity for the sigma 2 (σ -2) site. Haloperidol has similar affinities for both subtypes.

- 35 The Sigma-1 receptor is a non-opiaceous type receptor expressed in numerous adult mammal tissues (e.g. central nervous system, ovary, testicle, placenta, adrenal gland, spleen, liver, kidney, gastrointestinal tract) as well as in embryo development
40 from its earliest stages, and is apparently involved in a large number of physiological functions. Its high affinity for various pharmaceuticals has been described, such as for SKF-10047, (+)-pentazocine, haloperidol and rimcazole, among others, known ligands with analgesic, anxiolytic, antidepressive, anti-amnesic, antipsychotic and neuroprotective activity. Sigma-1 receptor is of great interest in pharmacology in view
of its possible physiological role in processes related to analgesia, anxiety, addiction, amnesia, depression, schizophrenia, stress, neuroprotection, psychosis and mood

disorders [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] and Hayashi, T. et al, Drugs of the Future 2009, 34 (2), 137].

5 The Sigma-2 receptor is also expressed in numerous adult mammal tissues (e.g. nervous system, immune system, endocrine system, liver, kidney). Sigma-2 receptors can be components in a new apoptosis route that may play an important role in regulating cell proliferation or in cell development. This route seems to consist of Sigma-2 receptors joined to intracellular membranes, located in organelles storing calcium, such as the endoplasmic reticulum and mitochondria, which also have the
10 ability to release calcium from these organelles. The calcium signals can be used in the signaling route for normal cells and/or in induction of apoptosis.

Sigma-2 receptor ligands, specially agonists, can be used as antineoplastic agents at doses inducing apoptosis or at sub-toxic doses in combination with other antineoplastic agents to revert the resistance to the drug, thereby allowing using lower
15 doses of the antineoplastic agent and considerably reducing its adverse effects.

Additionally, Sigma-2 receptor ligands, specially antagonists, can be useful as agents for improving the weakening effects of delayed dyskinesia appearing in patients due to chronic treatment of psychosis with typical antipsychotic drugs, such as haloperidol. Sigma-2 receptors also seem to play a role in certain degenerative
20 disorders in which blocking these receptors could be useful.

Endogenous sigma ligands are not known, although progesterone has been suggested to be one of them. Possible sigma-site-mediated drug effects include modulation of glutamate receptor function, neurotransmitter response, neuroprotection, behavior, and cognition (Quirion, R. et al. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86).
25 Most studies have implied that sigma binding sites (receptors) are plasmalemmal elements of the signal transduction cascade. Drugs reported to be selective sigma ligands have been evaluated as antipsychotics (Hanner, M. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). The existence of sigma receptors in the CNS, immune and endocrine systems have suggested a likelihood that it may serve as link between the
30 three systems.

In view of the potential therapeutic applications of agonists or antagonists of the sigma receptor, a great effort has been directed to find effective ligands. Different sigma receptor ligands have been reported.

35 For instance, WO2007098961A1 describes 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene derivatives having pharmacological activity towards the sigma receptor.

Spiro[benzopyran] and spiro[benzofuran] derivatives with pharmacological activity on sigma receptors are disclosed in WO2007121976A1.

40 Pyrazole derivatives presenting a pyrazole group condensed with a cycloalkyl ring have been also reported as sigma ligands in WO2006021463A1.

WO2008055932A1 and WO2008055933A1 deal with 1,2,4-and 1,2,3-triazole compounds, respectively, having activity towards sigma receptors.

WO2009071657A1 also reports tricyclic triazolic compounds having activity towards sigma receptors.

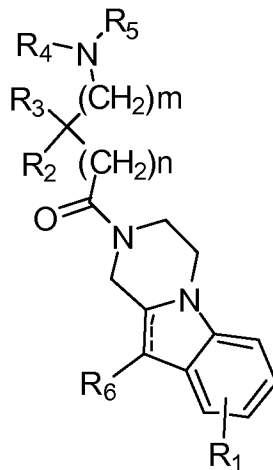
- 5 US3317524A discloses substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a] indoles and intermediates in the preparation thereof, useful as anti-inflammatory agents, as central nervous system depressants, as analgesics and as anti-convulsants.

10 In spite of this background, there is still a need to find further compounds that have pharmacological activity towards the sigma receptor, preferably being both effective and selective as well as having potentially good "drugability" properties, i.e. good pharmaceutical properties related to administration, distribution, metabolism and excretion.

BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 15 The present invention discloses novel pyrazino[1,2-a]indole compounds with great affinity to sigma receptors which might be used for the treatment and/or prophylaxis of sigma related disorders or diseases.

Specifically, it is an object of the present invention a compound of general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof:



(I)

wherein

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

n is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

- 25 ----- represents a single or double bond;

R₁ represents one or more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or

unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

5 **R**₂ and **R**₃ are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, and halogen;

10 or **R**₂ and **R**₃ together form a substituted or unsubstituted cycloalkyl or a substituted or unsubstituted heterocyclyl;

15 **R**₄ and **R**₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, and -C(O)NR₈R₉;

20 or **R**₄ and **R**₅ together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocyclyl;

R₆ is selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

t is selected from 0, 1 and 2;

30 **R**₈ and **R**₉ are each independently selected from hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocyclyl and halogen;

with the proviso that the following compounds are not included:

35 2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxoethyl)isoindoline-1,3-dione,
2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxopropyl)isoindoline-1,3-dione,
2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxobutyl)isoindoline-1,3-dione,
[2-(3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-
40 carbamic acid tert-butyl ester,

[2-(3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester,

[2-(8-fluoro-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester,

5 3-(2-[(trifluoroacetamido)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-dione,

3-[2-(aminoacetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-dione hydrochloride,

10 8-chloro-2-(diethylaminoacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-10-phenylpyrazino[1,2-a]indole,

4-(dimethylamino)-1-(10-phenyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one, and

3-morpholino-1-(10-phenyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one.

15

Another object of the invention refers to different processes for the preparation of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

20 Another object of the invention refers to a medicament or pharmaceutical composition comprising at least one compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

25 Another object of the invention refers to a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, for use as a medicament, particularly for the treatment and/or prophylaxis of a sigma receptor-mediated disease or condition.

30 Another object of the invention refers to the use of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a sigma receptor-mediated disease or condition.

35 Another object of the invention refers to a method for the treatment and/or prophylaxis of a sigma receptor-mediated disease or condition, the method comprising administering to the subject in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

40 In one embodiment, said sigma receptor-mediated disease or condition is specifically a sigma-1 mediated disease or condition. Within the group of diseases or conditions mediated by sigma receptor for which the compounds of the invention are useful, the following may be cited: pain, diarrhoea, lipoprotein disorders, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, obesity, migraine, arthritis,

- hypertension, arrhythmia, ulcer, glaucoma, learning, memory and attention deficits, cognition disorders, neurodegenerative diseases, demyelinating diseases, addiction to drugs and chemical substances including cocaine, amphetamine, ethanol and nicotine; tardive dyskinesia, stroke including ischemic stroke, epilepsy, stress, cancer, psychotic conditions, in particular depression, anxiety or schizophrenia; inflammation or autoimmune diseases. According to one preferred embodiment, the compounds of the invention are used for the treatment and/or prophylaxis of pain, especially neuropathic pain, inflammatory pain or other pain conditions involving allodynia and/or hyperalgesia.
- 10 These aspects and preferred embodiments thereof are additionally also defined hereinafter in the detailed description, as well as in the claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- 15 In the context of the present invention, the following terms have the meaning detailed below.

- 20 "Alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical containing no unsaturation, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkyl groups have from 1 to about 12, 1 to about 8, or 1 to about 6 carbon atoms, e. g., methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, etc. If substituted by cycloalkyl, it corresponds to a "cycloalkylalkyl" radical, such as cyclopropyl methyl. If substituted by aryl, it corresponds to an "arylalkyl" radical, such as benzyl, benzhydryl or phenethyl. If substituted by heterocyclyl, it corresponds to a "heterocyclylalkyl" radical.

- 25 "Alkenyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical containing at least two carbon atoms and at least one unsaturation, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkenyl radicals have from 2 to about 12, 2 to about 8 or 2 to about 6 carbon atoms. In a particular embodiment, the alkenyl group is vinyl, 1-methyl-ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, or butenyl.

- 30 "Alkynyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain radical containing at least two carbon atoms and at least one carbon-carbon triple bond, and which is attached to the rest of the molecule by a single bond. Typical alkynyl radicals have from 2 to about 12, 2 to about 8 or 2 to about 6 carbon atoms. In a particular embodiment, the alkynyl group is ethynyl, propynyl (e.g. 1-propynyl, 2-propynyl), or butynyl (e.g. 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl).

- 35 "Cycloalkyl" refers to an alicyclic hydrocarbon. Typical cycloalkyl radicals contain from 1 to 4 separated and/or fused rings and from 3 to about 18 carbon atoms, preferably from 3 to 10 carbon atoms, such as cyclopropyl, cyclohexyl or adamantyl. In a particular embodiment, the cycloalkyl radical contains from 3 to about 6 carbon atoms.

- 40 "Aryl" refers to single and multiple ring radicals, including multiple ring radicals that contain separate and/or fused aryl groups. Typical aryl groups contain from 1 to 3

separated and/or fused rings and from 6 to about 18 carbon ring atoms, preferably from 6 to about 14 carbon ring atoms, such as phenyl, naphthyl, biphenyl, indenyl, fenanthryl or anthracyl radical.

“Heterocyclyl” include heteroaromatic and heteroalicyclic groups containing
 5 from 1 to 3 separated and/or fused rings and from 3 to about 18 ring atoms. Preferably heteroaromatic and heteroalicyclic groups contain from 5 to about 10 ring atoms. Suitable heteroaromatic groups in the compounds of the present invention contain one, two or three heteroatoms selected from N, O or S atoms and include, e.g., coumarinyl including 8-coumarinyl, quinolyl including 8-quinolyl, isoquinolyl, pyridyl, pyrazinyl,
 10 pyrazolyl, pyrimidinyl, furyl, pyrrolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, imidazolyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, indolizynyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, pyridazinyl, triazinyl, cinnolinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, and furopyridinyl. Suitable
 15 heteroalicyclic groups in the compounds of the present invention contain one, two or three heteroatoms selected from N, O or S atoms and include, e.g., pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, dihydrofuryl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thioxanyl, piperazinyl, azetidynyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, azepinyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl,
 20 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptyl, 3H-indolyl, and quinolizynyl.

The groups above mentioned may be substituted at one or more available
 25 positions by one or more suitable groups such as OR', =O, SR', SOR', SO₂R', OSO₂R', OSO₃R', NO₂, NHR', N(R')₂, =N-R', N(R')COR', N(COR')₂, N(R')SO₂R', N(R')C(=NR')N(R')R', N₃, CN, halogen, COR', COOR', OCOR', OCOOR', OCONHR', OCON(R')₂, CONHR', CON(R')₂, CON(R')OR', CON(R')SO₂R', PO(OR')₂, PO(OR')R', PO(OR')(N(R')R'), C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, aryl,
 30 and heterocyclic group, wherein each of the R' groups is independently selected from the group consisting of hydrogen, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halogen, COH, COalkyl, COOH, C₁-C₁₂ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, C₂-C₁₂ alkenyl, C₂-C₁₂ alkynyl, aryl and heterocyclic group. Where such groups are themselves substituted, the substituents may be chosen from the foregoing list.

35 “Halogen”, “halo” or “hal” refers to bromo, chloro, iodo or fluoro.

The term “salt” must be understood as any form of a compound used in accordance with this invention in which said compound is in ionic form or is charged and coupled to a counter-ion (a cation or anion) or is in solution. This definition also includes quaternary ammonium salts and complexes of the molecule with other
 40 molecules and ions, particularly, complexes formed via ionic interactions. The definition includes in particular physiologically acceptable salts; this term must be understood as equivalent to “pharmacologically acceptable salts” or “pharmaceutically acceptable salts”.

The term “pharmaceutically acceptable salts” in the context of this invention means any salt that is tolerated physiologically (normally meaning that it is not toxic, particularly, as a result of the counter-ion) when used in an appropriate manner for a treatment, applied or used, particularly, in humans and/or mammals. These physiologically acceptable salts may be formed with cations or bases and, in the context of this invention, are understood to be salts formed by at least one compound used in accordance with the invention –normally an acid (deprotonated)– such as an anion and at least one physiologically tolerated cation, preferably inorganic, particularly when used on humans and/or mammals. Salts with alkali and alkali earth metals are preferred particularly, as well as those formed with ammonium cations (NH_4^+). Preferred salts are those formed with (mono) or (di)sodium, (mono) or (di)potassium, magnesium or calcium. These physiologically acceptable salts may also be formed with anions or acids and, in the context of this invention, are understood as being salts formed by at least one compound used in accordance with the invention – normally protonated, for example in nitrogen – such as a cation and at least one physiologically tolerated anion, particularly when used on humans and/or mammals. This definition specifically includes in the context of this invention a salt formed by a physiologically tolerated acid, i.e. salts of a specific active compound with physiologically tolerated organic or inorganic acids – particularly when used on humans and/or mammals. Examples of this type of salts are those formed with: hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, methanesulfonic acid, formic acid, acetic acid, oxalic acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, mandelic acid, fumaric acid, lactic acid or citric acid.

The term “solvate” in accordance with this invention should be understood as meaning any form of the compound in accordance with the invention in which said compound is bonded by a non-covalent bond to another molecule (normally a polar solvent), including especially hydrates and alcoholates, like for example, methanolate. A preferred solvate is the hydrate.

Any compound that is a prodrug of a compound of formula (I) is also within the scope of the invention. The term “prodrug” is used in its broadest sense and encompasses those derivatives that are converted in vivo to the compounds of the invention. Examples of prodrugs include, but are not limited to, derivatives and metabolites of the compounds of formula (I) that include biohydrolyzable moieties such as biohydrolyzable amides, biohydrolyzable esters, biohydrolyzable carbamates, biohydrolyzable carbonates, biohydrolyzable ureides, and biohydrolyzable phosphate analogues. Preferably, prodrugs of compounds with carboxyl functional groups are the lower alkyl esters of the carboxylic acid. The carboxylate esters are conveniently formed by esterifying any of the carboxylic acid moieties present on the molecule. Prodrugs can typically be prepared using well-known methods, such as those described by Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) and “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

Any compound referred to herein is intended to represent such specific compound as well as certain variations or forms. In particular, compounds referred to

herein may have asymmetric centres and therefore exist in different enantiomeric or diastereomeric forms. Thus, any given compound referred to herein is intended to represent any one of a racemate, one or more enantiomeric forms, one or more diastereomeric forms, and mixtures thereof. Likewise, stereoisomerism or geometric isomerism about the double bond is also possible, therefore in some cases the molecule could exist as (E)-isomer or (Z)-isomer (trans and cis isomers). If the molecule contains several double bonds, each double bond will have its own stereoisomerism, that could be the same as, or different to, the stereoisomerism of the other double bonds of the molecule. Furthermore, compounds referred to herein may exist as atropisomers. All the stereoisomers including enantiomers, diastereoisomers, geometric isomers and atropisomers of the compounds referred to herein, and mixtures thereof, are considered within the scope of the present invention.

Furthermore, any compound referred to herein may exist as tautomers. Specifically, the term tautomer refers to one of two or more structural isomers of a compound that exist in equilibrium and are readily converted from one isomeric form to another. Common tautomeric pairs are enamine-imine, amide-imidic acid, keto-enol, lactam-lactim, etc.

Unless otherwise stated, the compounds of the invention are also meant to include isotopically-labelled forms i.e. compounds which differ only in the presence of one or more isotopically-enriched atoms. For example, compounds having the present structures except for the replacement of at least one hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of at least one carbon by ^{13}C - or ^{14}C -enriched carbon, or the replacement of at least one nitrogen by ^{15}N -enriched nitrogen are within the scope of this invention.

The compounds formula (I) or their salts or solvates are preferably in pharmaceutically acceptable or substantially pure form. By pharmaceutically acceptable form is meant, inter alia, having a pharmaceutically acceptable level of purity excluding normal pharmaceutical additives such as diluents and carriers, and including no material considered toxic at normal dosage levels. Purity levels for the drug substance are preferably above 50%, more preferably above 70%, most preferably above 90%. In a preferred embodiment it is above 95% of the compound of formula (I), or of its salts, solvates or prodrugs.

The skilled person can readily identify which substances fall under the definition of "leaving group". For the purposes of the present invention, the term "leaving group" has its commonly accepted meaning; on page 275 of March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5th Ed., Wiley-Interscience, a leaving group is defined as the part of the molecule which becomes cleaved in the reaction. Suitable leaving groups are therefore fragments of the molecule prone to being cleaved under certain reaction conditions. They may be present in the molecule from the beginning of the reaction, or may be generated in situ. For the processes disclosed herein, suitable leaving groups are commonly known and may be found in reference books, for example on pages 484-488, of March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure", 5th Ed., Wiley-Interscience.

Examples of particular leaving groups include, but are not limited to, halogen, methylsulfonyl, *p*-toluenesulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, *p*-nitrophenyl, ethyltrifluoroacetate and the like.

As used herein, the terms "treat", "treating" and "treatment" include the
5 eradication, removal, reversion, alleviation, modification, or control of a disease or condition after its onset.

As used herein, the terms "prevention", "preventing", "preventive" "prevent" and "prophylaxis" refer to the capacity of a therapeutic to avoid, minimize or difficult the onset or development of a disease or condition before its onset.

10 Therefore, by "treating" or "treatment" and/or "preventing" or "prevention", as a whole, is meant at least a suppression or an amelioration of the symptoms associated with the condition afflicting the subject, where suppression and amelioration are used in a broad sense to refer to at least a reduction in the magnitude of a parameter, e.g., symptom associated with the condition being treated. As such, the method of the
15 present invention also includes situations where the condition is completely inhibited, e.g., prevented from happening, or stopped, e.g., terminated, such that the subject no longer experiences the condition.

The inventors of the present invention have observed that pyrazino[1,2-*a*]indole compounds with general formula (I) as defined above unexpectedly show an affinity for
20 Sigma receptor ranging from good to excellent. These compounds are therefore particularly suitable as pharmacologically active agents in medicaments for the prophylaxis and/or treatment of disorders or diseases related to Sigma receptors.

In particular, pyrazino[1,2-*a*]indole compounds with general formula (I) as defined above acting as Sigma-1 receptor ligands are preferred.

25 More particularly, pyrazino[1,2-*a*]indole compounds with general formula (I) as defined above acting as Sigma-1 receptor antagonist ligands are preferred.

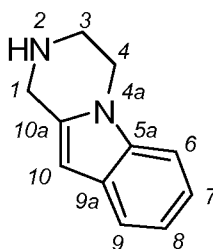
In a particular embodiment, R₁ represents one or more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or
30 unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl.

In a more particular embodiment, R₁ represents one o more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of
35 substituted or unsubstituted alkyl and halogen.

Preferably, R₁ represents one o more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of substituted or unsubstituted C₁-C₆ alkyl and halogen. More preferably, R₁ represents one o more optional and independent substitutions in the benzene moiety independently selected from methyl
40 and fluoro.

According to a particular embodiment, R_1 , in the compounds of general formula (I), represents from one to three (one, two or three) substitutions in the benzene moiety. Further, compounds substituted at position 8 of the pyrazino[1,2-a]indol ring have been found to be particularly appropriate.

- 5 For the sake of clarity, the usual numbering of the atoms of the pyrazino[1,2-a]indol ring is depicted below.



- 10 In a particular embodiment, m is selected from 0, 1 and 2 and/or n is selected from 0, 1 and 2. In a more particular embodiment, m is selected from 0 and 1 and/or n is selected from 0 and 1. Compounds of formula general (I) where the sum of m and n is 0, 1 or 2 are preferred.

- 15 In a particular embodiment, R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl.

- 20 In another particular embodiment, R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl and substituted or unsubstituted cycloalkyl, or R_2 and R_3 together form a substituted or unsubstituted cycloalkyl or a substituted or unsubstituted heterocyclyl.

- In a more particular embodiment, R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted alkyl, or R_2 and R_3 together form a substituted or unsubstituted cycloalkyl.

- 25 Preferably, R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted C1-C6 alkyl, or R_2 and R_3 together form a substituted or unsubstituted C₃-C₆ cycloalkyl. More preferably, R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, methyl and ethyl, or R_2 and R_3 together form a cyclopropyl or cyclopentyl.

- 30 In a particular embodiment of the invention, R_2 and R_3 are independently not substituted or unsubstituted benzyl.

- In a particular embodiment R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl,
- 35

substituted or unsubstituted, heterocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclalkyl.

In another particular embodiment, R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, and substituted or
5 unsubstituted cycloalkyl, or R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocyclyl.

In another particular embodiment, R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom form a heterocyclyl group optionally substituted by a substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl,
10 substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, or halogen.

In a more particular embodiment, R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl, or R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted 5- to 10-
15 membered heterocyclyl, preferably a substituted or unsubstituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclyl. Said substituted or unsubstituted 5-, 6- or 7-membered heterocyclyl is preferably non aromatic (heteroalicyclic group).

In a particular embodiment of the invention, the heterocyclyl formed by R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom is not a phthalimidyl.

20 Preferably, R_4 and R_5 are independently selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted methyl or ethyl, or R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted azepanyl, diazepanyl, oxazepanyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydro pyrrolyl or morpholinyl. Particular heterocyclyl radicals formed by R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom are
25 4-methylpiperazin-1-yl, 3,5-dimethylpiperazin-1-yl, 4-acetylpiperazin-1-yl, 4-cyclohexylpiperazin-1-yl, (4-tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-methyl-1,4-diazepan-1-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, azepan-1-yl, piperidin-1-yl, 4-benzylpiperidin-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, 9-methyl-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-yl, 5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl and morpholinyl.

30 In certain variants of the invention, R_4 and R_5 are independently not hydrogen or R_4 and R_5 are simultaneously not hydrogen.

In a particular embodiment, R_6 is selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted alkyl such as substituted or unsubstituted C_1 - C_6 alkyl. Preferably, R_6 is selected from the group consisting of hydrogen and
35 methyl.

In a further embodiment, R_6 is not substituted or unsubstituted aryl or substituted or unsubstituted heterocyclyl.

In additional preferred embodiments, the preferences described above for the different substituents are combined. The present invention is also directed to such
40 combinations of preferred substitutions in the formula (I) above.

Particular individual compounds of the invention falling under formula (I) include the compounds listed below:

- [1] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 5 [2] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [3] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 10 [4] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride
- [5] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone hydrochloride
- [6] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride
- 15 [7] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [8] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one maleate
- [9] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)propan-1-one
- 20 [10] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [11] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(dimethylamino)butan-1-one
- [12] 2-(azepan-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone
- 25 [13] 2-(azepan-1-yl)-1-(8-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [14] 1-(10-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone
- 30 [15] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(10-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone
- [16] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one
- [17] 3-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 35 [18] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [19] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [20] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one

- [21] 4-(azepan-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- [22] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 5 [23] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [24] 2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [25] 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 10 [26] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [27] 2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 15 [28] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-1-one
- [29] 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [30] 2-(2-(diethylamino)ethylamino)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 20 [31] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-one
- [32] (R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 25 [33] (S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [34] (S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [35] (R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 30 [36] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)propan-1-one
- [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 35 [38] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [39] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)butan-1-one

- [40] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)propan-1-one
- [41] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 5 [42] 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- [43] 4-(dimethylamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- 10 [44] 2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [45] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [46] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 15 [47] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [48] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 20 [49] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [50] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [51] (R)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 25 [52] (S)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [53] (S)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 30 [54] (R)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [55] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-morpholinoethanone hydrochloride
- [56] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone hydrochloride
- 35 [57] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one
- [58] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one maleate

- [59] 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [60] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 5 [61] (3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone
- [62] (8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone
- 10 [63] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(9-methyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propan-1-one
- [64] (3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)methanone
- [65] (1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)methanone
- 15 [66] 2-(piperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [67] 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 20 [68] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3aR,6aS)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)butan-1-one
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

The compounds of general formula (I) can be obtained by available synthetic procedures. For instance, they can be prepared in accordance with the following general procedures:

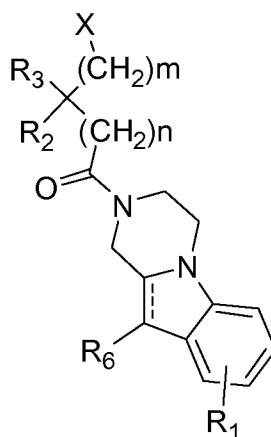
25

METHOD A

Process for the synthesis of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, the process comprising the reaction between a compound of general formula (II)

30

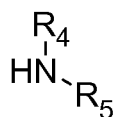
17



(II)

where m , n , ----- , R_1 , R_2 , R_3 and R_6 have the meanings as in general formula (I) and X is a suitable leaving group,

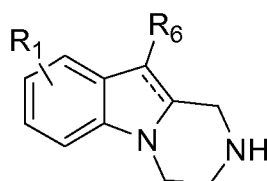
5 with a compound of general formula (III)



(III)

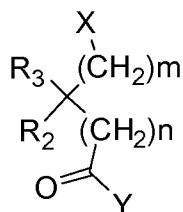
where R_4 and R_5 have the meanings as in general formula (I).

10 Compounds of general formula (II) may be prepared in turn by reaction between a compound of general formula (IV)



(IV)

15 where ----- , R_1 and R_6 have the meanings as in general formula (I), with a compound of general formula (V)



(V)

where m , n , R_2 and R_3 have the meanings as in general formula (I) and X and Y independently represent a suitable leaving group.

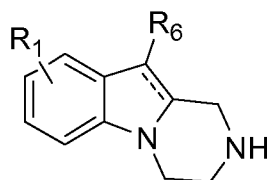
The above reactions can be performed in the presence of a suitable base and an organic solvent. Examples of bases include, but are not limited to, inorganic bases such as hydroxides, carbonates and sulfates of alkaline metals or alkaline earth metals, and organic bases such as mono(C₁-C₅ alkyl)amine, di(C₁-C₅ alkyl)amine, etc.

- 5 Examples of solvents include, but are not limited to, organic solvents conventionally used in the art the present invention pertains to, preferably inert organic solvents. More specifically, examples of organic solvents to be used in the present invention are ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran; C₁-C₆ primary alcohols such as methanol, ethanol, propanol; halogenated compounds such as chloroform, methylene chloride;
 10 nitrile compounds such as acetonitrile, etc. These reactions can be conveniently performed at a temperature between -30 °C and a reflux temperature of the solvent used. Halogens are particularly suitable leaving groups for these reactions.

- Compounds of general formula (III), (IV) and (V) are commercially available or can be synthesized from commercially available products according to known methods
 15 or modified methods thereof.

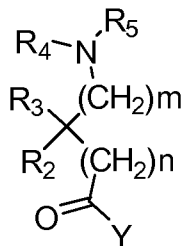
METHOD B

- Process for the synthesis of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, the
 20 process comprising the reaction between a compound of general formula (IV):



(IV)

- where ----- , R₁ and R₆ have the meanings as in general formula (I), with a
 25 compound of general formula (VI)



(VI)

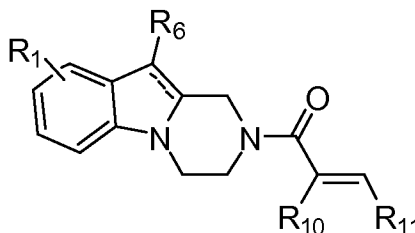
where m, n, R₂, R₃, R₄ and R₅ have the meanings as in general formula (I) and Y is OH or a suitable leaving group.

The amidation can be performed by different routes. For instance, the amidation may be achieved by activation of the carboxylic acid with a carbodiimide, such as 1,1-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-ethyl 3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC), in the presence of a catalytic amount of an organic base, such as DMAP or HOBT in an appropriate solvent, such as dichloromethane or N,N-dimethylformamide. The amidation can be achieved as well by using acyl chlorides in the presence of an aprotic solvent, such as dichloromethane, and an organic base, such as diisopropylethylamine or triethylamine. This reaction can also be performed starting from an ester (Y=OR), when R is a good leaving group, such as p-nitrophenyl or ethyltrifluoroacetate using catalytic basic conditions.

Compounds of general formula (IV) and (VI) are commercially available or can be synthesized from commercially available products according to known methods or modified methods thereof.

15 METHOD C

Process for the synthesis of a compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, the process comprising the reaction between a compound of general formula (VII)

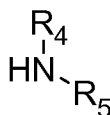


(VII)

where ----- , R_1 and R_6 have the meaning as in general formula (I) and

R_{10} and R_{11} are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl;

with a compound of formula general (III)

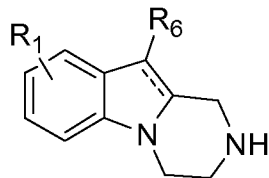


(III)

where R_4 and R_5 have the meanings as in general formula (I).

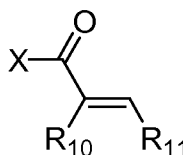
The above mentioned process is valid for obtaining compounds of general formula (I) wherein n or m is 0 (zero) and at least one of R_{10} or R_{11} is hydrogen.

Compounds of general formula (VII) may be prepared in turn by reaction between a compound of general formula (IV)



(IV)

where ----- , R_1 and R_6 have the meanings as in general formula (I) with a compound of general formula (VIII)



(VIII)

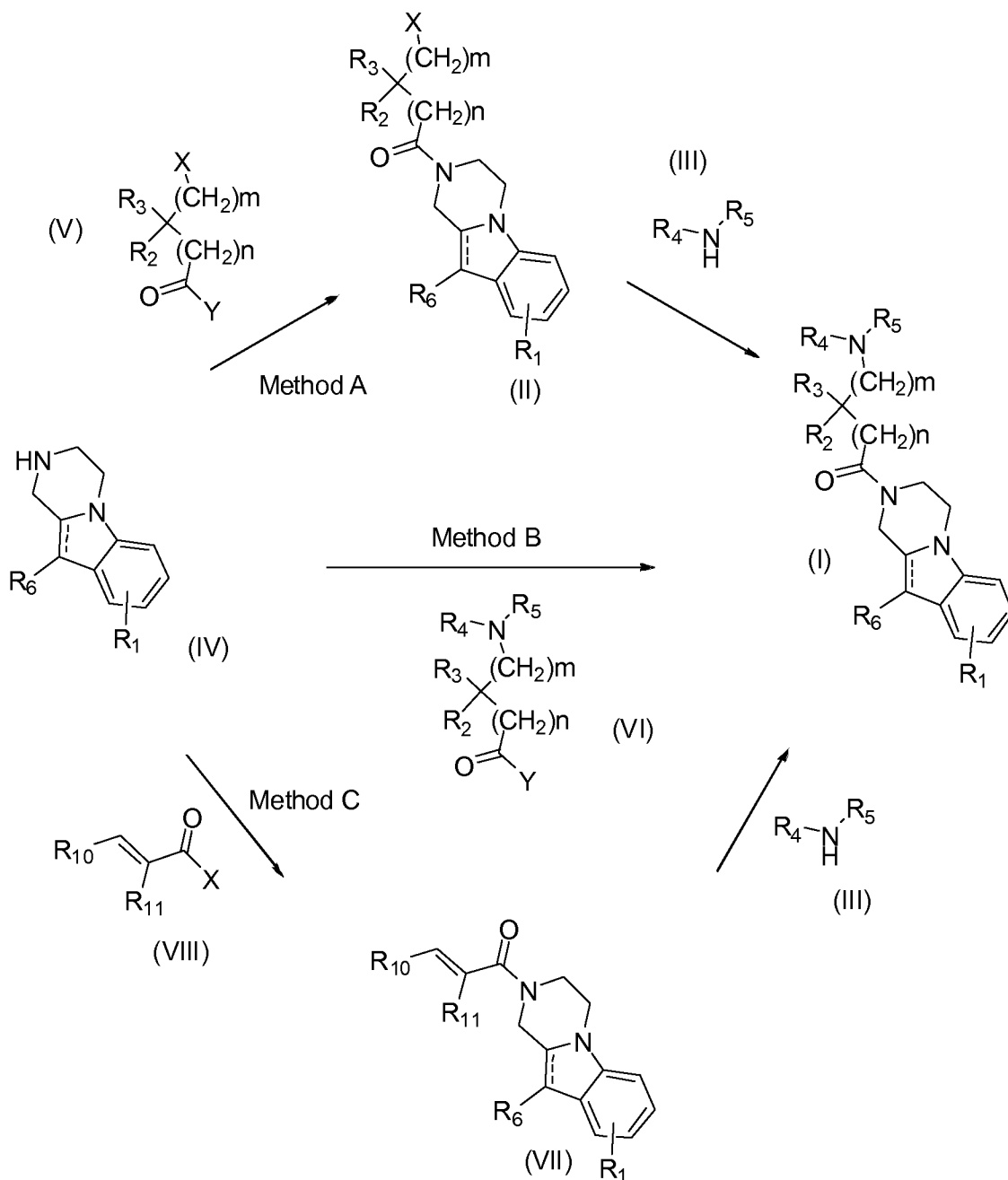
where R_{10} and R_{11} have the meanings as in general formula (VII) and X is a suitable leaving group.

The above reaction can be performed in the presence of a suitable base and an organic solvent. Examples of bases include, but are not limited to, inorganic bases such as hydroxides, carbonates and sulfates of alkaline metals or alkaline earth metals, and organic bases such as mono(C_1 - C_5 alkyl)amine, di(C_1 - C_5 alkyl)amine, etc. Examples of solvents include, but are not limited to, organic solvents conventionally used in the art the present invention pertains to, preferably inert organic solvents. More specifically, examples of organic solvents to be used in the present invention are ethers such as diethyl ether, tetrahydrofuran; C_1 - C_6 primary alcohols such as methanol, ethanol, propanol; halogenated compounds such as chloroform, methylene chloride; nitrile compounds such as acetonitrile, etc. The reaction can be conveniently performed at a temperature between $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a reflux temperature of the solvent used. Halogens are particularly suitable leaving groups for this reaction.

Compounds of general formula (IV) and (VIII) are commercially available or can be synthesized from commercially available products according to known methods or modified methods thereof.

The general synthetic routes for the preparation of compounds of general formula (I) are represented in the following schemes:

21



It is also an object of the invention to provide medicaments or pharmaceutical compositions comprising at least one compound of general formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The term "excipient" refers to components of a drug compound other than the active ingredient (definition obtained from the European Medicines Agency- EMA). They preferably include a "carrier, adjuvant and/or vehicle". Carriers are forms to which substances are incorporated to improve the delivery and the effectiveness of drugs. Drug carriers are used in drug-delivery systems such as the controlled-release

technology to prolong in vivo drug actions, decrease drug metabolism, and reduce drug toxicity. Carriers are also used in designs to increase the effectiveness of drug delivery to the target sites of pharmacological actions (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health). Adjuvant is a substance added to a drug product
5 formulation that affects the action of the active ingredient in a predictable way. Vehicle is an excipient or a substance, preferably without therapeutic action, used as a medium to give bulk for the administration of medicines (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Such pharmaceutical carriers, adjuvants or vehicles can be sterile liquids, such as water and oils, including those of petroleum,
10 animal, vegetable or synthetic origin, such as peanut oil, soybean oil, mineral oil, sesame oil and the like, excipients, disgregants, wetting agents or diluents. Suitable pharmaceutical carriers are described in "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin. The selection of these excipients and the amounts to be used will depend on the form of application of the pharmaceutical composition.

15 The pharmaceutical compositions in accordance with the invention can be adapted in order to be administered by any route of administration, be it orally or parenterally, such as pulmonarily, nasally, rectally and/or intravenously. Therefore, the formulation in accordance with the invention may be adapted for topical or systemic application, particularly for dermal, subcutaneous, intramuscular, intra-articular,
20 intraperitoneal, pulmonary, buccal, sublingual, nasal, percutaneous, vaginal, oral or parenteral application. The preferred form of rectal application is by means of suppositories.

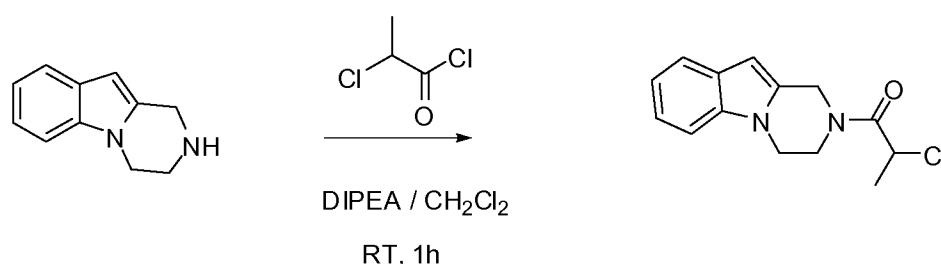
Suitable preparations for oral applications are tablets, pills, chewing gums, capsules, granules, drops or syrups. Suitable preparations for parenteral applications
25 are solutions, suspensions, reconstitutable dry preparations or sprays.

The pharmaceutical composition of the invention may be formulated as deposits in dissolved form or in patches, for percutaneous application. Skin applications include ointments, gels, creams, lotions, suspensions or emulsions.

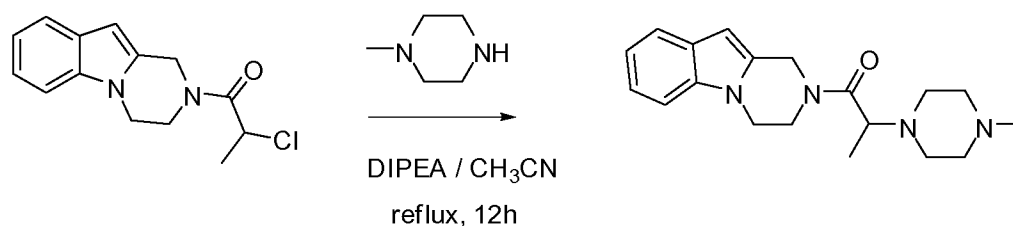
Another aspect of the invention is a method for the treatment and/or
30 prophylaxis of a sigma receptor-mediated disease or condition, the method comprising administering to the subject in need of such a treatment or prophylaxis a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, isomer, prodrug or solvate thereof.

Generally an effective administered amount of a compound used in the
35 invention will depend on the relative efficacy of the compound chosen, the severity of the disorder being treated, or the age, weight or mode of administration. However, active compounds will typically be administered once or more times a day, for example 1, 2, 3 or 4 times daily, with typical total daily doses in the range of from 0.1 to 500 mg/kg/day.

40 Having described the present invention in general terms, it will be more easily understood by reference to the following examples which are presented as an illustration and are not intended to limit the present invention.

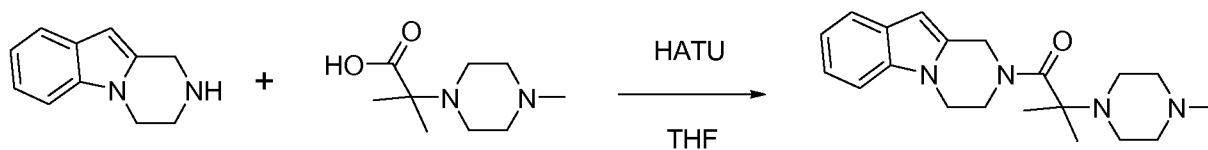
Examples**Method A****Example 1: 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one****1.1 Synthesis of 2-chloro-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one**

To a mixture of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indole (200 mg, 1.16 mmol) in methylene chloride (20 mL) diisopropylethylamine (300 mg, 2.3 mmol) was added, followed by drop-wise addition of 2-chloropropanoyl chloride (162 mg, 1.28 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 h, quenched with water, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and then evaporated to dryness to provide the crude product (283 mg, 93% yield) as an orange oil.

1.2 Synthesis of 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one

To a mixture of 2-chloro-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one (170 mg, 0.65 mmol) in anhydrous acetonitrile (20 mL), diisopropylethylamine (167 mg, 1.3 mmol) was added followed by drop-wise addition of methylpiperazine (130 mg, 1.3 mmol). The reaction was stirred under reflux for 12 h. After cooling and evaporation to dryness, water was added and the mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over magnesium sulfate and then evaporated to dryness to provide the crude product (100 mg, 47% yield) as a brown oil.

Method B**Example 2: 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one**

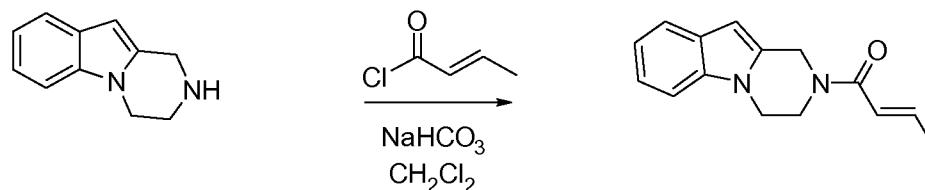


To a suspension of 2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoic acid dihydrobromide (308 mg, 0.89 mmol) in anhydrous THF (18 mL), diisopropylethylamine (225 mg, 1.74 mmol) was added and the mixture was stirred for 10 minutes. To the resulting white suspension 1,2,3,4- tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indole (150 mg, 0.87 mmol) and 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate methanaminium (HATU) (519 mg, 1.36 mmol) were added and the mixture was stirred at 55-65 °C for 6 h and at rt overnight. The crude was concentrated, quenched with water and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were sequentially washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and then evaporated to dryness to provide a crude product that was chromatographed on silica gel to afford the title compound (155 mg, 52% yield).

Method C

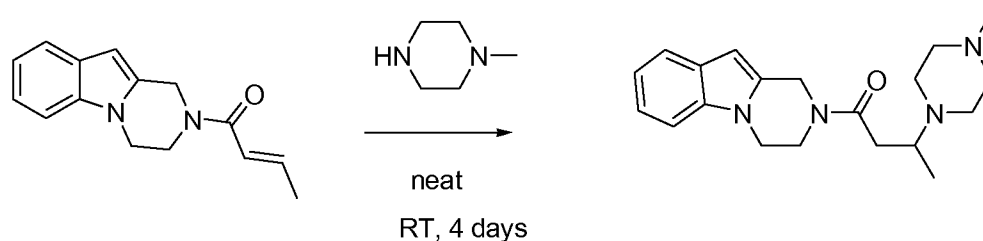
Example 3: 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one

3.1 Synthesis of 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)but-2-en-1-one



To a mixture of 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indole (2 g , 11.6 mmol) in methylene chloride (20 mL) sodium hydrogencarbonate (1.95 g, 22.3 mmol) was added followed by drop-wise addition of crotonoyl chloride (1.82 g, 17.4 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred for 2 h at room temperature, quenched with water, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and then evaporated to dryness to provide the crude product (1.11 g, 40% yield) as an oil.

3.2 Synthesis of 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one



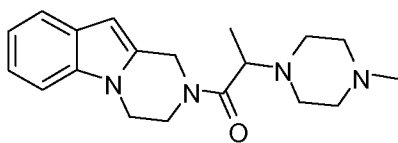
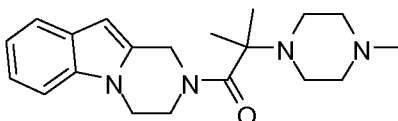
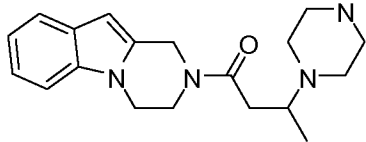
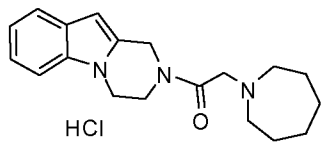
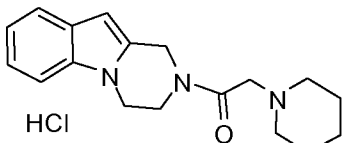
To N-methylpiperazine (3 mL), 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)but-2-en-1-one (112 mg, 0.6 mmol) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. The reaction was stirred for 4 days until completion by TLC

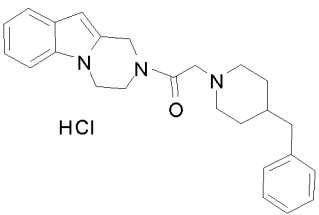
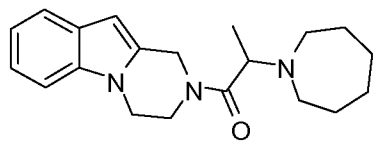
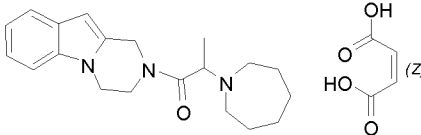
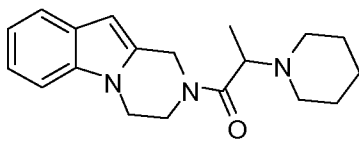
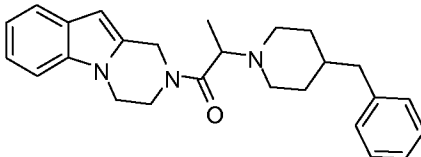
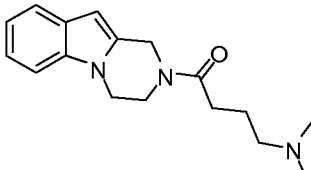
monitoring, quenched with water, and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate and then evaporated to dryness to provide the crude product (56 mg, 35% yield) as a solid.

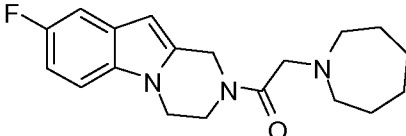
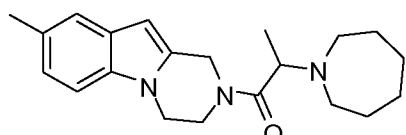
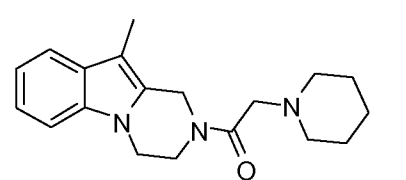
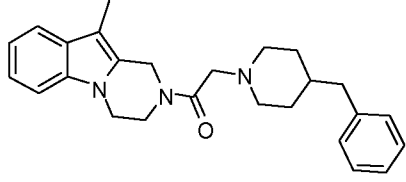
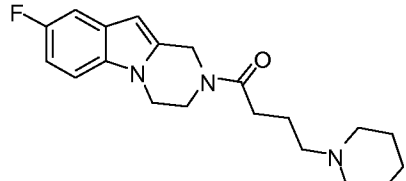
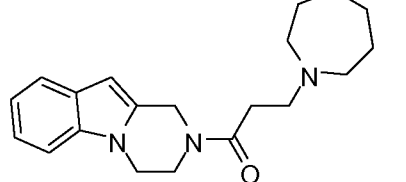
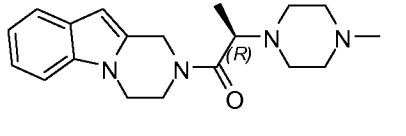
Particular compounds of formula (I) are listed in table (I) below.

5

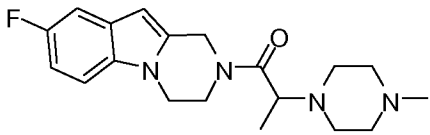
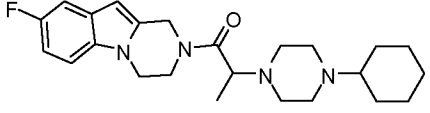
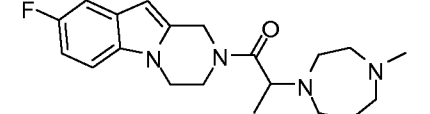
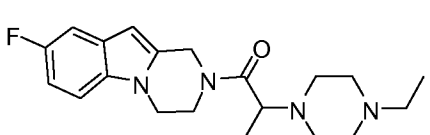
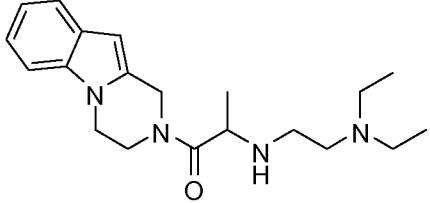
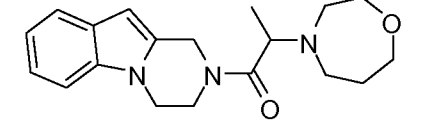
Table I

Ex	Structure	Name	NMR
1		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 6.29 (s, 54%) (1H), 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 54%) and 5.18 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.05 (d, J = 16.2 Hz, 54%) and 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%) and 2.26 (s, 54%) (3H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 46%) and 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 54%) (3H).
2		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
4		2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride	¹ H NMR (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%) and 6.33 (s, 40%) (1H), 4.93 (s, 60%) and 4.88 (s, 40%) (2H), 4.46 (s, 60%) and 4.42 (s, 40%) (2H), 4.29 – 4.20 (m, 60%) and 4.20 – 4.10 (m, 40%) (2H), 4.09 – 3.98 (m, 40%) and 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		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone hydrochloride	¹ H NMR (DMSO) δ: 9.52 (bs, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 60%) and 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%) and 4.89 (s, 40%) (2H), 4.43 (s, 60%) and 4.38 (s, 40%) (2H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 60%) and 4.20 – 4.10 (m, 40%) (2H), 4.08 – 4.00 (m, 40%) and 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),

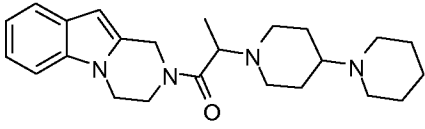
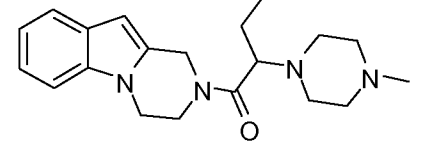
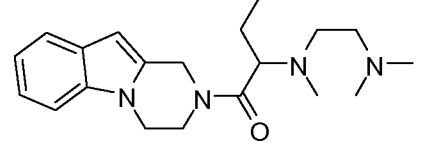
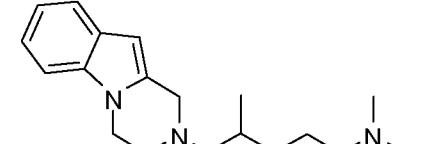
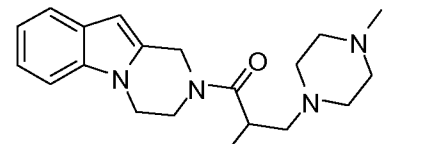
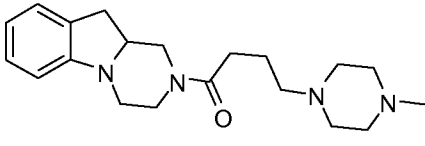
			1.52 – 1.33 (m, 1H).
6		2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride	¹ H NMR (DMSO) δ: 9.54 (bs, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 68%) and 6.32 (s, 32%) (1H), 4.92 (s, 68%) and 4.86 (s, 32%) (2H), 4.55 – 4.32 (m, 2H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 68%) and 4.14 (t, J = 5.4 Hz, 32%) (2H), 4.04 (t, J = 5.7 Hz, 32%) and 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-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 6.29 (s, 56%) (1H), 5.43 (d, J = 16.2 Hz, 56%) and 5.08 (d, J = 17.1 Hz, 44%) (1H), 4.95 (d, J = 16.1 Hz, 56%) and 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%) and 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).
8		2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one maleate	¹ H NMR (DMSO) δ: 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%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 6.29 (s, 49%) (1H), 5.30 (d, J = 16.3 Hz, 49%) and 5.23 (d, J = 17.1 Hz, 51%) (1H), 5.07 (d, J = 16.2 Hz, 49%) and 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%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 49%) (3H).
10		2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 50%) and 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 50%) (1H), 7.35 – 6.97 (m, 8H), 6.32 (s, 50%) and 6.29 (s, 50%) (1H), 5.27 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 5.20 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.03 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 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%) and 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 50%) (3H), 1.02 – 0.79 (m, 1H).
11		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(dimethylamino)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 6.30 (s, 59%) (1H), 4.97 (s, 41%) and 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%) and 2.20 (s, 59%) (6H), 1.86 (h, J = 7.1 Hz, 2H).

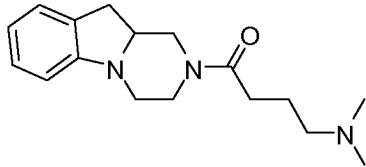
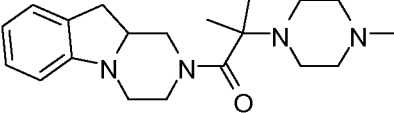
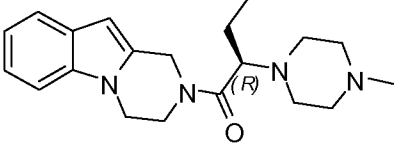
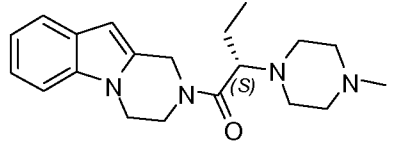
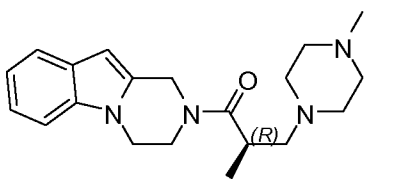
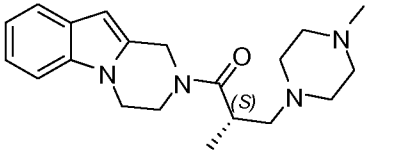
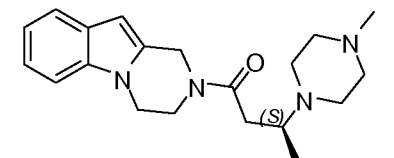
12		2-(azepan-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.92 (td, J = 9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 50%) and 6.26 (s, 50%) (1H), 5.13 (s, 50%) and 4.94 (s, 50%) (2H), 4.21 – 4.02 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.75 – 2.55 (m, 4H), 1.71 – 1.46 (m, 8H).
13		2-(azepan-1-yl)-1-(8-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 43%) and 6.20 (s, 57%) (1H), 5.40 (d, J = 16.3 Hz, 57%) and 5.06 (d, J = 17.0 Hz, 43%) (1H), 4.92 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 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-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 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%) and 2.25 (s, 60%) (3H), 1.62 – 1.48 (m, 4H), 1.48 – 1.34 (m, 2H).
15		2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(10-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.04 (m, 8H), 5.06 (s, 42%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.01 – 6.84 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.96 (s, 39%) and 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-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 46%) and 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%) and 5.08 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.03 (d, J = 16.5 Hz, 54%) and 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%) and 2.14 (s, 46%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 54%) and 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 46%) (3H).

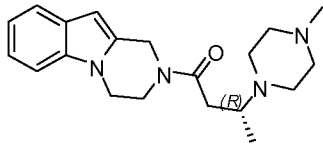
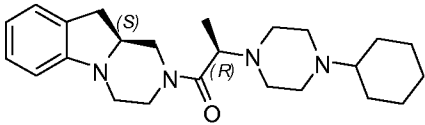
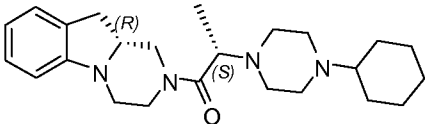
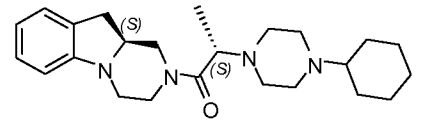
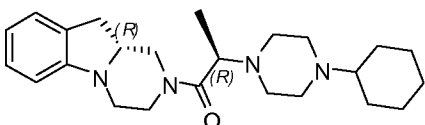
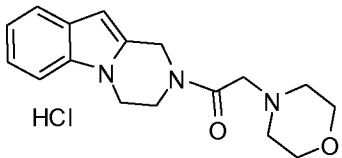
19		(S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 46%) and 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 54%) (1H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.26 (d, J = 16.1 Hz, 54%) and 5.08 (d, J = 17.0 Hz, 46%) (1H), 5.03 (d, J = 16.5 Hz, 54%) and 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%) and 2.14 (s, 46%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 54%) and 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 46%) (3H).
20		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 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-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 4.98 (s, 50%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 6.29 (s, 50%) (1H), 5.00 (s, 50%) and 4.95 (s, 50%) (2H), 4.25 – 4.01 (m, 4H), 2.73 – 2.38 (m, 12H), 2.32 (s, 50%) and 2.27 (s, 50%) (3H), 2.00 – 1.78 (m, 2H).
23		1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 4.99 (s, 50%) and 4.93 (s, 50%) (2H), 4.24 – 3.98 (m, 4H), 2.65 – 2.26 (m, 12H), 2.23 (s, 50%) and 2.20 (s, 50%) (3H), 1.95 – 1.74 (m, 2H).
24		2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 5.09 (d, J = 16.8 Hz, 50%) (1H), 4.98 (d, J = 16.1 Hz, 50%) and 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%) and 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 50%) (3H), 1.33 – 0.95 (m, 5H).
25		2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 2.32 (s,

		ajindol-2(1H)-yl)propan-1-one	59%) (3H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 41%) and 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 59%) (3H).
26		1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.1 Hz, 50%) and 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%) and 3.77 (q, J = 6.7 Hz, 50%) (1H), 2.71 – 2.27 (m, 8H), 2.26 (s, 50%) and 2.15 (s, 50%) (3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 50%) and 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 50%) (3H).
27		2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.19 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 2H), 6.93 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.28 (s, 50%) and 6.24 (s, 50%) (1H), 5.17 (d, J = 15.6 Hz, 50%) and 5.16 (d, J = 17.2 Hz, 50%) (1H), 4.97 (d, J = 15.9 Hz, 50%) and 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%) and 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 50%) (3H), 1.22 – 0.99 (m, 6H).
28		1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (DMSO) δ: 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%) and 4.89 (d, J = 17.7 Hz, 60%) (1H), 4.84 (d, J = 16.7 Hz, 40%) and 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%) and 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 40%) (3H).
29		2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 5.08 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.4 Hz, 50%) and 4.78 (d, J = 17.4 Hz, 50%) (1H), 4.35 – 3.90 (m, 4H), 3.82 (q, J = 6.7 Hz, 50%) and 3.77 (q, J = 6.7 Hz, 50%) (1H), 2.70 – 2.20 (m, 8H), 2.42 (q, J = 7.2 Hz, 50%) and 2.31 (q, J = 7.2 Hz, 50%) (2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 50%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H), 1.08 (t, J = 7.3 Hz, 50%) and 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 50%) (3H).
30		2-(2-(diethylamino)ethylamino)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 60%) (3H), 1.00 (dt, J = 11.5, 6.9 Hz, 6H).
31		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 6.30 (s, 57%) (1H), 5.34 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 5.13 (d, J = 17.0 Hz, 43%) (1H), 4.95 (d, J = 16.2 Hz, 57%) and 4.81 (d, J =

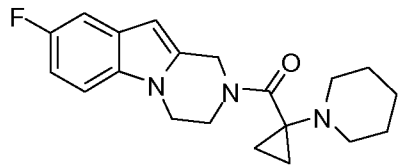
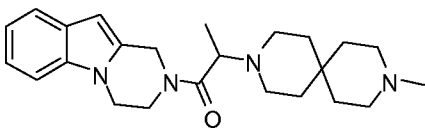
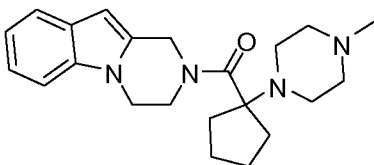
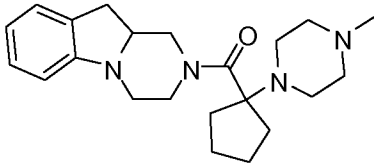
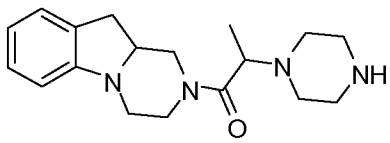
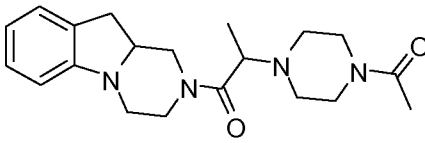
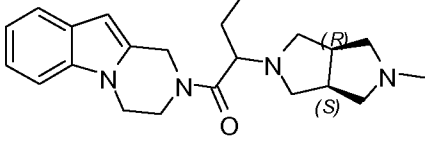
		yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 17.3 Hz, 43%) (1H), 4.44 – 3.90 (m, 4H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 – 3.44 (m, 1H), 2.94 – 2.63 (m, 4H), 1.95 – 1.75 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 57%) and 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 43%) (3H).
32		(R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.10 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 57%) and 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 43%) (1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.9 Hz, 43%) and 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%) and 2.29 (s, 57%) (3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 43%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 57%) (3H).
33		(S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.10 (m, 2H), 6.70 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 57%) and 6.47 (d, J = 7.7 Hz, 43%) (1H), 4.73 – 4.61 (m, 1H), 4.31 (d, J = 12.9 Hz, 43%) and 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%) and 2.29 (s, 57%) (3H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 43%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 57%) (3H).
34		(S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 36%) (1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 36%) and 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%) and 2.80 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 36%) (1H), 2.71 – 2.35 (m, 9H), 2.29 (s, 36%) and 2.28 (s, 64%) (3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 36%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 64%) (3H).
35		(R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 4.64 (d, J = 11.8 Hz, 36%) (1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 36%) and 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%) and 2.80 (td, J = 12.2, 3.1 Hz, 36%) (1H), 2.71 – 2.35 (m, 9H), 2.29 (s, 36%) and 2.28 (s, 64%) (3H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 36%) and 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 64%) (3H).
36		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 44%) and 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%) and 6.27 (s, 56%) (1H), 5.19 (d, J = 16.1 Hz, 44%) and 5.18 (d, J = 17.0 Hz, 56%) (1H), 5.00 (d, J = 16.1 Hz, 56%) and 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%) and 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).

37		2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 44%) and 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%) and 6.27 (s, 56%) (1H), 5.20 (d, J = 16.1 Hz, 44%) and 5.17 (d, J = 17.1 Hz, 56%) (1H), 4.94 (d, J = 16.2 Hz, 56%) and 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%) and 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 56%) (3H).
38		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).
39		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 5.13 (d, J = 16.8 Hz, 50%) (1H), 5.03 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.26 (d, J = 16.5 Hz, 50%) and 5.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 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%) and 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 50%) (3H).
41		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ 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%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 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%) and 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-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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-(dimethylamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).
46		(S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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%) and 2.23 (s, 55%) (3H), 1.89 – 1.55 (m, 2H), 0.96 – 0.78 (m, 3H).
47		(R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ 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%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 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%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ 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%) and 5.08 (d, J = 16.4 Hz, 42%) (1H), 4.94 (d, J = 16.5 Hz, 58%) and 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%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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

		zin-1-yl)butan-1-one	Hz, 35%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
50		(R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) 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%) and 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%) and 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 65%) (3H).
51		(R)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 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-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 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-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 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-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 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		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-morpholinoethanone hydrochloride	¹ H NMR (DMSO) δ: 10.27 (bs, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, J = 5.0 Hz, 62%) and 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%) and 6.34 (s, 38%) (1H), 4.93 (s, 62%) and 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		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone hydrochloride	¹ H NMR (DMSO) δ: 11.67 (bs, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 63%) and 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%) and 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 6.30 (s, 50%) (1H), 5.26 – 5.12 (m, 1H), 5.08 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 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%) and 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 50%) (3H).
58		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one maleate	¹ H NMR (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%) and 6.32 (s, 44%) (1H), 6.01 (s, 2H), 5.16 – 4.97 (m, 1H), 4.93 (d, J = 16.3 Hz, 44%) and 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%) and 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 44%) (3H).
59		2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 57%) and 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%) and 6.29 (s, 57%) (1H), 5.21 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 43%) (1H), 5.03 (d, J = 16.0 Hz, 57%) and 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%) and 2.03 (s, 57%) (3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 43%) and 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 57%) (3H).
60		1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.57 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 50%) and 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%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.24 (d, J = 17.1 Hz, 50%) and 5.21 (d, J = 16.2 Hz, 50%) (1H), 5.01 (d, J = 16.3 Hz, 50%) and 4.73 (d, J = 16.9 Hz, 50%) (1H), 4.36 – 3.86 (m, 4H), 3.63 (q, J = 6.7 Hz, 50%) and 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%) and 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H), 1.10 (dd, J = 14.3, 6.3 Hz, 50%) and 1.05 – 0.96 (m, 50%) (3H).
61		(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone	¹ H NMR (CDCl ₃) 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone	¹ H NMR (CDCl ₃) 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(9-methyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 50%) and 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%) and 6.28 (s, 50%) (1H), 5.24 (d, J = 16.0 Hz, 50%) and 5.18 (d, J = 17.1 Hz, 50%) (1H), 5.02 (d, J = 16.2 Hz, 50%) and 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%) and 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 50%) (3H).
64		(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)methanone	¹ H NMR (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-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)methanone	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 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%) and 1.15 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 62%) (3H).
67		2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3aR,6aS)-5-methylhexahydroindolo[3,4-c]pyrrolo[1,2-a]indol-2-yl)propan-1-one	¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 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%) and 6.28 (s, 60%) (1H), 5.36 (d, J = 16.2 Hz, 60%) and 5.06 (d, J = 17.1 Hz, 40%) (1H), 5.15 (d, J = 16.3 Hz, 60%) and 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,

		2(1H)-yl)butan-1-one	4H), 2.32 (s, 40%) and 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%) and 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 60%) (3H).
--	--	----------------------	--

BIOLOGICAL ACTIVITY

Pharmacological study

5 Human Sigma 1 receptor radioligand assay

- To investigate binding properties of sigma 1 receptor ligands to human sigma 1 receptor, transfected HEK-293 membranes and [³H](+)-pentazocine (Perkin Elmer, NET-1056), as the radioligand, were used. The assay was carried out with 7 µg of membrane suspension, 5 nM of [³H](+)-pentazocine in either absence or presence of either buffer or 10 µM Haloperidol for total and non-specific binding, respectively. Binding buffer contained Tris-HCl 50 mM at pH 8. Plates were incubated at 37 °C for 120 minutes. After the incubation period, the reaction mix was then transferred to MultiScreen HTS, FC plates (Millipore), filtered and plates were washed 3 times with ice-cold 10 mM Tris-HCL (pH7.4). Filters were dried and counted at approximately 40% efficiency in a MicroBeta scintillation counter (Perkin-Elmer) using EcoScint liquid scintillation cocktail.

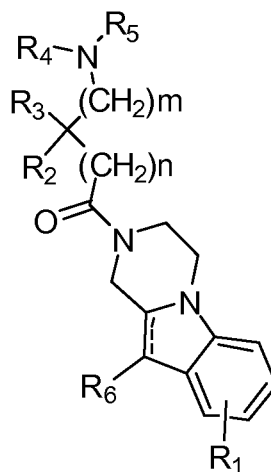
Some of the results obtained are shown in table (II) below:

Table II

Ex	Ki (nM)	Ex	Ki (nM)
1	105	26	123
2	96.1	27	25.6
3	68.2	29	125
4	10.2	30	241
5	39.8	32	234
6	14.4	33	84.3
7	24.8	34	56.5
8	29.6	37	500
9	129	38	89.3
10	25	39	427
11	60.8	41	73
12	14.6	43	151
13	69.7	44	175
14	24	46	75.5
15	26.2	47	49.5
16	22.2	48	142
17	10.9	49	91.7
19	55.9	50	251
20	28.8	51	59.9
21	21.9	52	142.1
22	292	53	94.7
24	37.6	54	71.6
25	118		

CLAIMS

1. A compound of general formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, racemate or solvate thereof:



(I)

wherein

m is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

n is selected from 0, 1, 2, 3 and 4;

----- represents a single or double bond;

R₁ represents one or more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, and halogen;

R₂ and **R₃** are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclylalkyl, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)_t-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, and halogen;

or **R₂** and **R₃** together form a substituted or unsubstituted cycloalkyl or a substituted or unsubstituted heterocyclyl;

R₄ and **R₅** are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl,

substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted, heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, and $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$;

5 or R_4 and R_5 together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocyclyl;

R_6 is selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, substituted or unsubstituted heterocyclalkyl, $-\text{COR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{CH}=\text{NR}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_t-\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{CR}_8\text{R}_9$, and halogen;

t is selected from 0, 1 and 2;

15 R_8 and R_9 are each independently selected from hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted heterocyclyl and halogen;

with the proviso that the following compounds are not included:

20 2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxoethyl)isoindoline-1,3-dione,
2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxopropyl)isoindoline-1,3-dione,

2-(2-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-oxobutyl)isoindoline-1,3-dione,
[2-(3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester,

25 [2-(3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester,

[2-(8-fluoro-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-1-(4-hydroxy-benzyl)-2-oxo-ethyl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester,

30 3-(2-[(trifluoroacetamido)acetyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-dione,

3-[2-(aminoacetyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-10-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrole-2,5-dione hydrochloride,

8-chloro-2-(diethylaminoacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-10-phenylpyrazino[1,2-a]indole,

35 4-(dimethylamino)-1-(10-phenyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one, and

3-morpholino-1-(10-phenyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one.

2. The compound according to claim 1, wherein R₁ represents one or more optional and independent substitutions in the benzene moiety selected from the group consisting of substituted or unsubstituted alkyl and halogen.
- 5 3. The compound according to any one of claims 1 to 2, wherein m is selected from 0, 1 and 2 and/or n is selected from 0, 1 and 2.
- 10 4. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl and substituted or unsubstituted cycloalkyl, or R₂ and R₃ together form a substituted or unsubstituted cycloalkyl or a substituted or unsubstituted heterocyclyl.
- 15 5. The compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R₄ and R₅ are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, and substituted or unsubstituted cycloalkyl, or R₄ and R₅ together with the bridging nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocyclyl.
- 20 6. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R₆ is selected from the group consisting of hydrogen and substituted or unsubstituted alkyl.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, which is selected from:
 - 25 [1] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
 - [2] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
 - [3] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
 - 30 [4] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride
 - [5] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone hydrochloride
 - 35 [6] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone hydrochloride
 - [7] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
 - [8] 2-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one maleate
 - [9] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)propan-1-one

- [10] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [11] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(dimethylamino)butan-1-one
- 5 [12] 2-(azepan-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone
- [13] 2-(azepan-1-yl)-1-(8-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [14] 1-(10-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(piperidin-1-yl)ethanone
- 10 [15] 2-(4-benzylpiperidin-1-yl)-1-(10-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)ethanone
- [16] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one
- 15 [17] 3-(azepan-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [18] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [19] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 20 [20] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(piperidin-1-yl)butan-1-one
- [21] 4-(azepan-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- [22] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 25 [23] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-4-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [24] 2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 30 [25] 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [26] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [27] 2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 35 [28] 1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)propan-1-one
- [29] 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1-(8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one

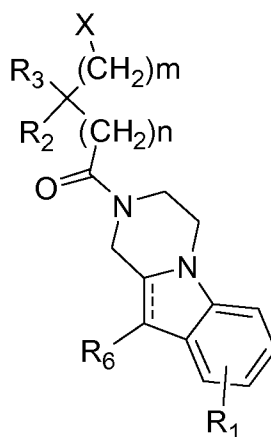
- [30] 2-(2-(diethylamino)ethylamino)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [31] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-one
- 5 [32] (R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [33] (S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 10 [34] (S)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [35] (R)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [36] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)piperazin-1-yl)propan-1-one
- 15 [37] 2-(1,4'-bipiperidin-1'-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [38] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 20 [39] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)butan-1-one
- [40] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((2-(dimethylamino)ethyl)(methyl)amino)propan-1-one
- [41] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 25 [42] 4-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- [43] 4-(dimethylamino)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)butan-1-one
- 30 [44] 2-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [45] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [46] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 35 [47] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- [48] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-methyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-one

- [49] (S)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- [50] (R)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)butan-1-one
- 5 [51] (R)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [52] (S)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- 10 [53] (S)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((S)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [54] (R)-2-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1-((R)-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [55] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-morpholinoethanone hydrochloride
- 15 [56] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethanone hydrochloride
- [57] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one
- 20 [58] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(dimethylamino)propan-1-one maleate
- [59] 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [60] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)propan-1-one
- 25 [61] (3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone
- [62] (8-fluoro-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(piperidin-1-yl)cyclopropyl)methanone
- 30 [63] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-(9-methyl-3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-yl)propan-1-one
- [64] (3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)(1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)methanone
- [65] (1-(4-methylpiperazin-1-yl)cyclopentyl)(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)methanone
- 35 [66] 2-(piperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one
- [67] 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)-1-(3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)propan-1-one

[68] 1-(3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-2-((3aR,6aS)-5-methylhexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)butan-1-one
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

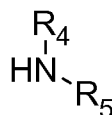
- 5 8. A process for the preparation of a compound of formula general (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, racemate or solvate thereof, the process being selected from:

a) a process comprising the reaction between a compound of general formula (II)



(II)

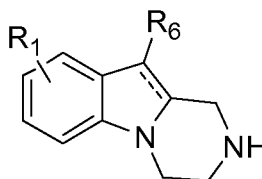
10 where m, n, --- , R₁, R₂, R₃ and R₆ have the meanings as in general formula (I) and X is a suitable leaving group,
with a compound of general formula (III)



(III)

15 where R₄, R₅ have the meanings as in general formula (I);

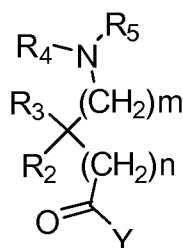
b) a process comprising the reaction between a compound of general formula (IV):



(IV)

20 where --- , R₁ and R₆ have the meanings as in general formula (I), with a compound of general formula (VI)

44

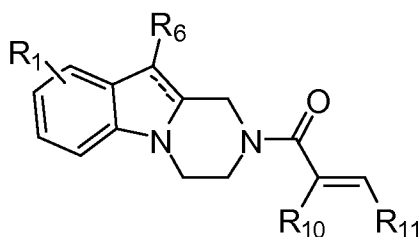


(VI)

where m, n, R₂, R₃, R₄ and R₅ have the meanings as in general formula (I) and Y is OH or a suitable leaving group;

5 or

c) a process comprising the reaction between a compound of general formula (VII)



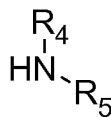
(VII)

where --- , R₁ and R₆ have the meaning as in general formula (I) and

10 R₁₀ and R₁₁ are independently selected from the group consisting of hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, substituted or unsubstituted cycloalkylalkyl, substituted or unsubstituted alkenyl, substituted or unsubstituted aryl, substituted or unsubstituted arylalkyl, substituted or unsubstituted heterocyclyl, and substituted or unsubstituted heterocyclalkyl;

15

with a compound of formula general (III)



(III)

where R₄ and R₅ have the meanings as in general formula (I).

20

9. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of general formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, racemate or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable excipient.

25

10. A compound of general formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, racemate or solvate thereof, for use as a medicament.
- 5 11. The compound for use according to claim 10, wherein the medicament is for the treatment and/or prophylaxis of a sigma receptor-mediated disease or condition.
- 10 12. The compound for use according to claim 11, wherein the sigma receptor-mediated disease or condition is selected from pain; diarrhoea; lipoprotein disorders; hyperlipidemia; hypertriglyceridemia; hypercholesterolemia; obesity; migraine; arthritis; hypertension; arrhythmia; ulcer; glaucoma; learning, memory and attention deficits; cognition disorders; neurodegenerative diseases; demyelinating diseases; addiction to drugs and chemical substances including cocaine, amphetamine, ethanol and nicotine; tardive dyskinesia; stroke including ischemic stroke; epilepsy; 15 stress; cancer; psychotic conditions, in particular depression, anxiety or schizophrenia; inflammation and autoimmune diseases.
- 20 13. The compound for use according to claim 12, wherein the pain is selected from neuropathic pain, inflammatory pain or other pain conditions involving allodynia and/or hyperalgesia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D487/04	A61K31/4985 A61K31/55 A61K31/551 A61K31/553
ADD.	A61K31/5377	A61P29/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/181452 A1 (BARALDI PIER GIOVANNI [IT] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) Paragraphs [0082]-[0084]; figure 2	1-6
X	US 5 721 245 A (DAVIS PETER DAVID [GB] ET AL) 24 February 1998 (1998-02-24) column 1, line 8 - line 62; examples 31a, 31b	1,3-5, 9-13
X	US 4 022 778 A (FREED MEIER E) 10 May 1977 (1977-05-10) column 10, line 41 - line 43; claim 1; examples 10, 13c, 13e	1-5,8-13
	-/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 9 May 2014		Date of mailing of the international search report 19/05/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/058145

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHAEL G N RUSSELL ET AL: "Benz[f]isoquinoline analogs as high-affinity .sigma. ligands", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 35, no. 11, 1 May 1992 (1992-05-01), pages 2025-2033, XP009139166, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00089A012 introduction; table IV; compound 42 -----	1-13
A	US 2003/171347 A1 (MATSUMOTO RAE R [US]) 11 September 2003 (2003-09-11) page 5, the two chemical structures; claim 2, formulae (D) and (E) -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/058145

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003181452	A1	25-09-2003	AU 2002361864 A1 30-07-2003
		BR 0215288 A	21-12-2004
		CA 2471562 A1	24-07-2003
		CN 1617725 A	18-05-2005
		EP 1487449 A1	22-12-2004
		JP 2005517684 A	16-06-2005
		KR 20040096508 A	16-11-2004
		MX PA04006123 A	01-11-2004
		NZ 533649 A	27-01-2006
		US 2003181452 A1	25-09-2003
		WO 03059353 A1	24-07-2003
		ZA 200405327 A	05-07-2005
US 5721245	A	24-02-1998	ID 996 B 08-10-1996
		IS 3555 A7	24-08-1990
		MX 19501 A	01-10-1993
		US 5721245 A	24-02-1998
		YU 26590 A	31-08-1991
		ZA 9001209 A	27-02-1991
US 4022778	A	10-05-1977	NONE
US 2003171347	A1	11-09-2003	AU 4198299 A 06-12-1999
		US 2003171347 A1	11-09-2003
		WO 9959409 A1	25-11-1999

N 35387

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Anas
Juan P. Acosta
Andrés Rincón
Monica Guavara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ricardo Velasco

The undersigned,

domiciled in

Avda. Mare de Déu de Monserrat, 221, E-08041 Barcelona, España

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in Republic of Colombia, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Los suscritos,

domiciliados en

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual en la, República de Colombia, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Name/Nombre:

Date/Fecha: 13/12/2011

City,Country/Ciudad,País: Barcelona
(Spain)

Signature/Firma:

Name/Nombre:

Date/Fecha:

City,Country/Ciudad,País:

Eduard VALENTÍ VAL
Legal Representative

-MACIÓN-

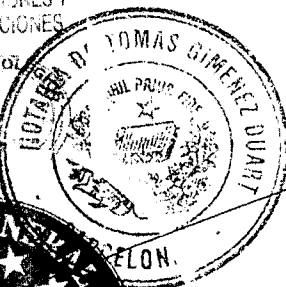
YO, TOMÁS GIMÉNEZ DUART, NOTARIO DEL IL.LUSTRE COL·LEGI DE NOTARIS DE CATALUNYA, Y POR OPOSICIÓN NOTARIO DE BARCELONA,-----

DOY FE: De que considero legítima la firma que antecede de DON EDUARD VALENTÍ VALL por haberla contrastado con otras originales que figuran en documentos obrantes en mi poder. La presente legitimación causa el asiento número 2036 del Libro Indicador número 8.-----

En Barcelona, a 16 de diciembre de 2011.-----

SELO DE
LEGITIMACIONES Y
LEGALIZACIONES

FE PÚBLICA
NOTARIAL



0176823879

0,05
S DIC. 2011
0,05
A. GONZALEZ
GENRO GENTIMOS

AP6536922

14/2011

El presente folio es el agregado al documento en el que figura la firma de DON TOMAS GIMENEZ DUART, Notario de BARCELONA, Colegio Notarial de Cataluña, en legitimación de firma de don Eduard Valenti Vall, en documento de poder, expedido por Laboratorios del Dr. Esteve, S.A., libro indicador número 2036, de 16 de diciembre de 2011.

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: España
Country / Pays

El presente documento público

This public document / Le présent acte public

2. ha sido firmado por DON TOMAS GIMENEZ DUART
has been signed by
a été signé par
3. quien actúa en calidad de NOTARIO
acting in the capacity of
agissant en qualité de
4. y está revestido del sello/timbre de la Notaría
bears the seal / stamp of
est revêtu du sceau/timbre de

Certificado

Certified / Attesté

5. en BARCELONA
at / à
6. el día 19 de diciembre de 2011
the / le
7. por: DON ESTEBAN CUYÁS HENCHE, SECRETARIO DEL COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA
By / par
8. bajo el número 69973/2011
Nº / sous nº
9. Sello / timbre:
Seal / stamp:
Sceau / timbre:

10. Firma:
Signature / Signature:

A221621105



Esteban Cuyás Henche
Secretario

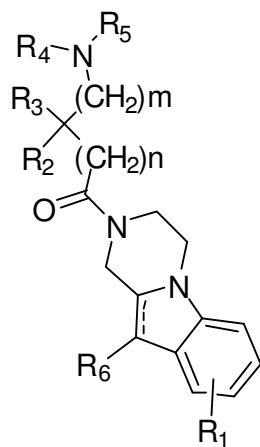
Esta Apostilla certifica únicamente la autenticidad de la firma, la calidad en que el signatario del documento haya actuado y, en su caso, la identidad del sello o timbre del que el documento público esté revestido.
Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para el cual se expidió.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.
This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Cette Apostille atteste uniquement la véracité de la signature, la qualité en laquelle le signataire de l'acte a agi et, le cas échéant l'identité du sceau ou timbre dont cet acte public est revêtu.
Cette Apostille ne certifie pas le contenu de l'acte pour lequel elle a été émise.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

- 5 en la que las variables adoptan los diversos significados, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, particularmente en terapia para el dolor.