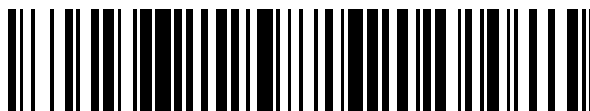


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 786 052**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2014 PCT/EP2014/058147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.10.2014 WO14173903**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2014 E 14720074 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2989105**

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

30 Prioridad:

23.04.2013 EP 13382146

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

08.10.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MERCE-VIDAL, RAMÓN y
DÍAZ FERNÁNDEZ, JOSÉ LUIS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 786 052 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en medicina, en particular, en la terapia del dolor.

10 **Antecedentes**

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

25 "El/los receptor/es sigma", tal como se usa/usan en la presente solicitud, se conoce/conocen bien y se define/definen usando la siguiente cita: este sitio de unión representa una proteína típica diferente de las familias de receptores opioides, NMDA, dopaminérgicos y de otros neurotransmisores u hormonas conocidos (G. Ronsisvalle y col. *Pure Appl. Chem.* 73, 1499-1509 (2001)).

30 El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que se pueden distinguir mediante isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoadictivos. SKF-10047 tiene afinidad nanomolar con el sitio de sigma 1 (σ -1), y tiene afinidad micromolar con el sitio de sigma 2 (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares con ambos subtipos.

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

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

50 Los ligandos de receptores sigma-2, en especial, los agonistas, se pueden usar como agentes antineoplásicos a dosis que inducen la apoptosis o a dosis inferiores a las tóxicas, en combinación con otros agentes antineoplásicos, para revertir la resistencia al fármaco, permitiendo de ese modo el uso de dosis menores del agente antineoplásico y reduciendo considerablemente sus efectos adversos.

60 De manera adicional, los ligandos de receptores sigma-2, en especial, los antagonistas, pueden ser útiles como agentes para la mejora de los efectos debilitantes de la discinesia retardada que aparece en pacientes debido al tratamiento crónico de la psicosis con fármacos antipsicóticos típicos, tales como haloperidol. Los receptores sigma-2 también parecen desempeñar una función en determinados trastornos degenerativos en los que podría ser útil el bloqueo de estos receptores.

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

glutamato, la respuesta de neurotransmisores, la neuroprotección, el comportamiento y la capacidad intelectual (Quirion, R. y col. Trends Pharmacol. Sci., 1992, 13:85-86). La mayoría de los estudios han supuesto que los sitios de unión de sigma (receptores) son elementos de la membrana plasmática de la cascada de transducción de señales. Se han evaluado como antipsicóticos los fármacos que se ha indicado que son ligandos de sigma selectivos (Hanner, M. y col. Proc. Natl. Acad. Sci., 1996, 93:8072-8077). La existencia de receptores sigma en los sistemas SNC, inmunitario y endocrino ha sugerido la probabilidad de que pueda servir como vínculo entre los tres sistemas.

En vista de las posibles aplicaciones terapéuticas de los agonistas o antagonistas del receptor sigma, se ha dirigido un gran esfuerzo al hallazgo de ligandos eficaces. Se han indicado diferentes ligandos de receptores sigma.

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

En el documento WO2007121976A1, se desvelan derivados de espiro[benzopirano] y espiro[benzofurano] con actividad farmacológica en los receptores sigma.

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

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

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

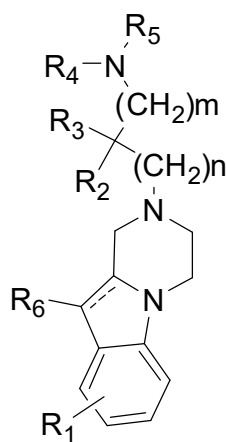
El documento US3317524A desvela 1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indoles sustituidos y productos intermedios en la preparación de los mismos, útiles como agentes antiinflamatorios, como depresores del sistema nervoso central, como analgésicos y como anticonvulsivos.

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

Breve descripción de la invención

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

De manera específica, en el presente documento, se desvela un compuesto de Fórmula general (I) o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde

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

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

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

5 **R₁** representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -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;

15 **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, heterocicilalquilo 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, en conjunto, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 **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 sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈ y -C(O)NR₈R₉;

25 o **R₄** y **R₅**, junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 **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 sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo 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;

35 **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;

con la condición de que no se incluyan los siguientes compuestos:

- 40 2-(2-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
diclorhidrato de 2-(2-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
- 45 2-(3-dimetilaminopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
- 50 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
clorhidrato de 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
- 55 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxipirazino[1,2-a]indol,
fumarato de 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxipirazino[1,2-a]indol,
- 2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
clorhidrato de 2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol, y
- 60 2-dimetilaminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-8-fluoropirazino[1,2-a]indol,
2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilmetil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,
- 65 2-(4-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

2-(4-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butil)isoindolin-1,3-diona,

2-(4-(6-metoxi-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-1(2H)-ona,

5 N-(4-(6-metoxi-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butil)isoquinolin-3-carboxamida,

2-(3-dimetilaminopropil)-8-cloro-10-fenil-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

10 8-cloro-2-dietilaminoetil-10-fenil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

3-(10-(2-clorofenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-amina,

3-(10-(3-clorofenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-amina,

15 3-(10-(4-clorofenil)-3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)propan-1-amina,

(10aR)-3-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona, y

(10aS)-3-(9-bromo-3,4,10,10a-tetrahidro-1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilmetil)-oxazolidin-2-ona.

20 En particular, un objeto de la presente invención es un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otro objeto de la invención se refiere a diferentes procedimientos para la preparación de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro objeto de la invención se refiere a un medicamento o una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o al menos un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento, en particular, para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma.

40 Otro objeto de la invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma.

45 También se desvela un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una realización, dicha enfermedad o afección mediada por el receptor sigma es, de manera específica, una enfermedad o afección mediada por sigma-1. Dentro del grupo de enfermedades o afecciones mediadas por el receptor sigma para las que son útiles los compuestos de la invención, se pueden mencionar las siguientes: dolor, diarrea, trastornos de lipoproteínas, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, obesidad, migraña, artritis, hipertensión, arritmia, úlcera, glaucoma, déficits de aprendizaje, memoria y atención, trastornos cognitivos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades desmielinizantes, drogadicción y adicción a sustancias químicas, incluyendo cocaína, anfetamina, etanol y nicotina; discinesia tardía, accidente cerebrovascular, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico, epilepsia, estrés, cáncer, afecciones psicóticas, en particular, depresión, ansiedad o esquizofrenia; inflamación o enfermedades autoinmunitarias. De acuerdo con una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o la profilaxis del dolor, en especial, dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia.

60 Estos aspectos y las realizaciones preferidas de los mismos también se definen de manera adicional en lo sucesivo en el presente documento en la descripción detallada, así como en las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

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

5 “Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que no contiene ninguna insaturación y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los grupos alquilo típicos tienen de 1 a 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, este corresponde a un radical “cicloalquilalquilo”, tal como ciclopropilmetilo. Si está sustituido con arilo, este corresponde a un radical “arilalquilo”, tal como bencilo, benzhidrilo o fenetilo. Si está sustituido con heterociclilo, este corresponde a un radical “heterocicllalquilo”.

10 “Alquenilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos una insaturación y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquenilo típicos tienen de 2 a 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-etenoilo, 1-propenoilo, 2-propenoilo o butenoilo.

15 “Alquinilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono y que se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales alquinilo típicos tienen de 2 a 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).

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

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

30 “Heterociclilo” incluye grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 3 anillos separados y/o condensados y de 3 a aproximadamente 18 átomos de anillo. Preferentemente, los grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen de 5 a 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 u 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 u S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, azepinilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizínilo.

35 Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, tales como 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, halógeno, 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'), alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo y grupo heterocíclico, en donde cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, CO-alquilo, COOH, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, arilo y grupo heterocíclico. Cuando tales grupos están en sí mismos sustituidos, los sustituyentes se pueden elegir de la lista anterior.

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

45 El término “sal” se debe entender como cualquier forma de un compuesto usado de acuerdo con la presente 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 solución. Esta definición también incluye sales de amonio cuaternario y complejos de la molécula con otras moléculas e iones, en particular, complejos formados a través de interacciones iónicas. La definición incluye, en particular, sales fisiológicamente aceptables; este término se debe entender como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables” o “sales farmacéuticamente aceptables”.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables”, en el contexto de la presente invención, significa cualquier sal que se tolera fisiológicamente (normalmente, significa que no es tóxica, en particular, como resultado del contraíón) cuando se usa de una manera adecuada para un tratamiento, se aplica o se usa, en particular, en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas mediante al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente, un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferentemente inorgánico, en particular, cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren, en particular, las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como aquellas formadas con cationes de amonio (NH_4^+). Las sales preferidas son aquellas formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de la presente invención, se entiende que son sales formadas mediante al menos un compuesto usado de acuerdo con la invención, normalmente protonado, por ejemplo, en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, en particular, cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye, de manera específica, en el contexto de la presente invención una sal formada mediante un ácido fisiológicamente tolerado, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, en particular, cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de este tipo de sales son aquellas formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato”, de acuerdo con la presente invención, se debe entender como que significa cualquier forma del compuesto de acuerdo con la invención en la que dicho compuesto se une mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente, un disolvente polar), incluyendo, en especial, hidratos y alcoholatos, como, por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados y metabolitos de los compuestos de Fórmula (I) que incluyen restos biohidrolizables, tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureídas biohidrolizables y análogos de fosfato biohidrolizables. Preferentemente, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman, de manera conveniente, mediante la esterificación de cualquiera de los restos ácido carboxílico presentes en la molécula. De manera típica, se pueden preparar profármacos usando métodos bien conocidos, tales como aquellos descritos en Burger “Medicinal Chemistry and Drug Discovery” 6ª ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y “Design and Applications of Prodrugs” (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers).

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

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómeros. De manera específica, 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 en otra. Los pares tautoméricos comunes son enamina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

A menos que se indique de otro modo, también se entiende que los compuestos de la invención incluyen formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que difieren únicamente en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción del 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 , se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferentemente en forma sustancialmente pura o farmacéuticamente aceptable. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otras cosas, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y

portadores, y que no incluye ningún material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza de la sustancia farmacéutica son preferentemente por encima del 50 %, más preferentemente por encima del 70 %, lo más preferentemente por encima del 90 %. En una realización preferida, esta es por encima del 95 % del compuesto de Fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

5 La persona experta 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 comúnmente aceptado; en la página 275 de March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure”, 5^a ed., Wiley-Interscience, un grupo saliente se define como la parte de la molécula que se escinde en la reacción. Por
10 lo tanto, los grupos salientes adecuados son fragmentos de la molécula propensos a escindirse en determinadas condiciones de reacción. Estos pueden estar presentes en la molécula desde el comienzo de la reacción o se pueden generar *in situ*. Para los procedimientos desvelados en el presente documento, se conocen comúnmente grupos salientes adecuados y se pueden hallar en libros de referencia, por ejemplo, en las páginas 484-488, de March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure”, 5^a ed., Wiley-Interscience. Los
15 ejemplos de grupos salientes particulares incluyen, pero sin limitación, halógeno, metilsulfonilo, *p*-toluenosulfonilo, trifluorometilsulfonilo, *p*-nitrofenilo, etiltrifluoroacetato y similares.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “que trata/tratan” y “tratamiento” incluyen la erradicación, la eliminación, la reversión, el alivio, la modificación o el control de una enfermedad o afección después
20 de su aparición.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “que previene/previenen”, “preventivo”, “prevenir” y “profilaxis” se refieren a la capacidad de un agente terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o desarrollo de una enfermedad o afección antes de su aparición.

25 Por lo tanto, por “que trata/tratan” o “tratamiento” y/o “que previene/previenen” o “prevención”, en su conjunto, se entiende al menos una supresión o una mejora de los síntomas asociados a la afección que afecta el sujeto, donde se usan la supresión y mejora en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción en la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma asociado a la afección que se está sometiendo a tratamiento. Como tal, el
30 método desvelado en el presente documento también incluye situaciones donde la afección se inhibe por completo, por ejemplo, se previene que aparezca o se detiene, por ejemplo, se termina, de tal manera que el sujeto ya no experimenta la afección.

Los inventores de la presente invención han observado que los compuestos de pirazino[1,2-*a*]indol con la Fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, muestran, de manera inesperada, una afinidad con el receptor
35 sigma que varía entre buena y excelente. Por lo tanto, estos compuestos son particularmente adecuados como agentes farmacológicamente activos en medicamentos para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con los receptores sigma.

40 En particular, se prefieren los compuestos de pirazino[1,2-*a*]indol con la Fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, que actúan como ligandos de receptores sigma-1.

Más particularmente, se prefieren los compuestos de pirazino[1,2-*a*]indol con la Fórmula general (I), tal como se ha
45 definido anteriormente, que actúan como ligandos antagonistas de receptores sigma-1.

En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R₁ representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo
50 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

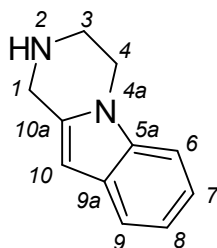
En la presente invención, R₁ representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo y halógeno.

55 Preferentemente, R₁ representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y halógeno. Más preferentemente, R₁ representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas independientemente de metilo y fluoro.

De acuerdo con una realización particular, R₁ en los compuestos de Fórmula general (I) representa de una a tres
60 (una, dos o tres) sustituciones en el resto benceno. Además, se ha hallado que los compuestos sustituidos en la posición 8 del anillo pirazino[1,2-*a*]indol son particularmente adecuados.

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

65



5 En una realización particular, m se selecciona de 0, 1 y 2 y/o n se selecciona de 0, 1, 2 y 3. En una realización más particular, m es 0 y/o n se selecciona de 0, 1, 2 y 3. Se prefieren los compuestos de Fórmula general (I) donde la suma de m y n es 1, 2 o 3.

10 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde 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 sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

En la presente invención, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

15 Preferentemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . Más preferentemente, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo.

20 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde 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, heterociclilo sustituido o no sustituido y heterociclilalquilo sustituido o no sustituido.

25 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde 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 de puente, forman un heterociclilo sustituido o no sustituido.

30 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido con un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo 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 o halógeno.

35 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde 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 de puente, forman un heterociclilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, preferentemente un heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido. Dicho heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros sustituido o no sustituido preferentemente no es aromático (grupo heteroalíclico).

40 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R_4 y R_5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo o etilo sustituido o no sustituido o R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un azepanilo, piperidinilo o piperazinilo sustituido o no sustituido. Los radicales heterociclilo particulares formados mediante R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno de puente, son 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, piperidin-1-ilo y 4-bencilpiperidin-1-ilo.

45 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un heterociclilo no aromático de 5, 6 o 7 miembros que, si está sustituido, dicha sustitución no es =O.

50 En la presente invención, R_4 y R_5 , junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un heterociclilo de 5 o 7 miembros o un piperazinilo sustituido o no sustituido;

55 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R_4 y R_5 independientemente no son hidrógeno o R_4 y R_5 simultáneamente no son hidrógeno.

En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R_4 y R_5 independientemente

no son COR₈, es decir, R₄ o R₅, junto con el átomo de nitrógeno, no forman una amida o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno de puente, no forman una amida cíclica.

5 En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R₄ y R₅ independientemente no son C(O)OR₈, es decir, R₄ o R₅, junto con el átomo de nitrógeno, no forman un carbamato o R₄ y R₅, junto con el átomo de nitrógeno de puente, no forman un carbamato cíclico.

En la presente invención, R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, tal como alquilo C₁-C₆.

10 Preferentemente, R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En el presente documento, se desvelan compuestos de Fórmula general (I), en donde R₆ no es fenilo sustituido o no sustituido.

15 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 incluyen los compuestos enumerados a continuación:

20

[1] 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[2] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol

25 [3] clorhidrato de 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[4] clorhidrato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[5] clorhidrato de 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

30

[6] maleato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[7] 4-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-N,N-dimetilbutan-1-amina

35 [8] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[9] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[10] 2-(2-(azepan-1-il)propil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

40

[11] 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[12] 8-fluoro-2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

45 [13] 2-(3-(azepan-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[14] 2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[15] 2-(4-(azepan-1-il)butil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

50

[16] 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[17] 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

55 [18] 8-fluoro-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[19] N,N-dimetil-4-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-amina

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

60

Los compuestos enumerados a continuación se desvelan mediante el documento US3317524A y no forman parte de la presente invención:

2-(2-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

65

diclorhidrato de 2-(2-dimetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

2-(3-dimetilaminopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

clorhidrato de 2-(3-dimetilaminopropil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

5

2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

clorhidrato de 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

10

2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxipirazino[1,2-a]indol,

fumarato de 2-(morfolinoetil)-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxipirazino[1,2-a]indol,

15

2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol,

clorhidrato de 2-(2-piperidinoetil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol, y

2-dimetilaminoetil-1,2,3,4-tetrahidro-8-fluoropirazino[1,2-a]indol.

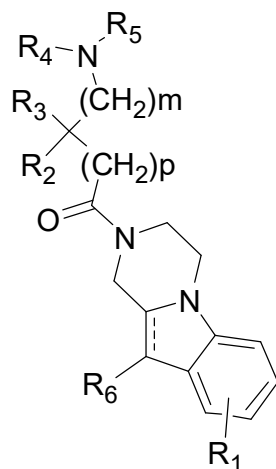
20

Los compuestos de Fórmula general (I) se pueden obtener mediante procedimientos sintéticos disponibles. Por ejemplo, estos se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales:

MÉTODO A

25

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reducción de un compuesto de Fórmula general (II)



30

(II)

donde m, $\overline{\text{---}}$, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados como en la Fórmula general (I) y p se selecciona de 0, 1, 2 o 3.

35

La reducción del grupo amido se puede realizar en condiciones convencionales conocidas en la técnica. En una realización particular, la reacción se realiza usando un agente reductor seleccionado de un hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio, un alano o un borano o mediante hidrogenación catalítica. La reacción de reducción se puede realizar en presencia de un disolvente orgánico, tal como un éter cíclico o acíclico (por ejemplo, Et₂O, iPr₂O, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano, dimetoxietano), un disolvente hidrocarbonado (por ejemplo, pentano, hexano, heptano), un disolvente aromático (tal como tolueno, xileno) o mezclas de los mismos. En una realización particular, esta se realiza en disolvente aprótico polar seco, tal como tetrahydrofurano. Estas reacciones se pueden realizar de manera conveniente a una temperatura de entre -30 °C y una temperatura de reflujo del disolvente usado.

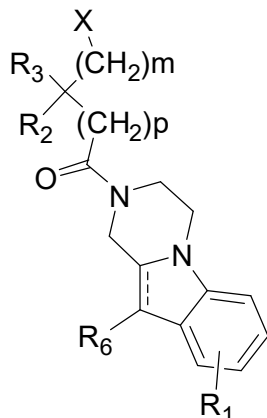
45

El compuesto de Fórmula general (II) se puede preparar fácilmente de acuerdo con procedimientos químicos conocidos, tales como siguiendo uno de los métodos descritos a continuación.

Método A1

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de Fórmula general (III)

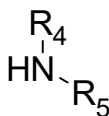
5



(III)

10 donde m, p, $\overline{\quad}$, R₁, R₂, R₃ y R₆ tienen los significados como en la Fórmula general (II) y X es un grupo saliente adecuado,

con un compuesto de Fórmula general (IV)

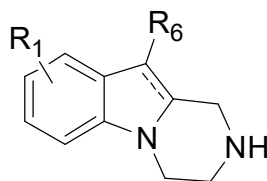


(IV)

donde R₄ y R₅ tienen los significados como en la Fórmula general (I).

20

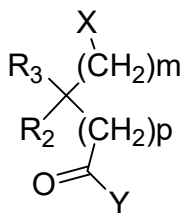
Los compuestos de Fórmula general (III) se pueden preparar, a su vez, mediante la reacción entre un compuesto de Fórmula general (V)



(V)

donde $\overline{\quad}$, R₁ y R₆ tienen los significados como en la Fórmula general (I), con un compuesto de Fórmula general (VI)

30



(VI)

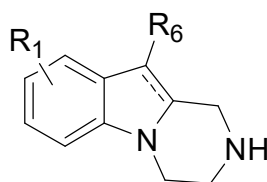
35 donde m, p, R₂ y R₃ tienen los significados como en la Fórmula general (II) y X e Y representan independientemente

un grupo saliente adecuado.

- Las reacciones anteriores se pueden realizar en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos y sulfatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y bases orgánicas, tales como mono(alquil C₁-C₅)amina, di(alquil C₁-C₅)amina, etc. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, disolventes orgánicos usados convencionalmente en la técnica a la que pertenece la presente invención, preferentemente disolventes orgánicos inertes. De manera más específica, los ejemplos de disolventes orgánicos que se van a usar en la presente invención son éteres, tales como dietil éter, tetrahidrofurano; alcoholes primarios C₁-C₆, tales como metanol, etanol, propanol; compuestos halogenados, tales como cloroformo, cloruro de metileno; compuestos de nitrilo, tales como acetonitrilo, etc. Estas reacciones se pueden realizar de manera conveniente 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.
- 15 Los compuestos de Fórmula general (IV), (V) y (VI) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar a partir de productos disponibles en el mercado de acuerdo con métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

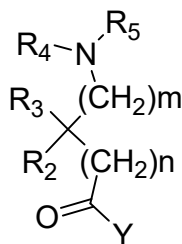
Método A2

- 20 Procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de Fórmula general (V):



(V)

donde ----- , R₁ y R₆ tienen los significados como en la Fórmula general (I), con un compuesto de Fórmula general (VII)



(VII)

- 35 donde m, n, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen los significados como en la Fórmula general (I) e Y es OH o un grupo saliente adecuado.

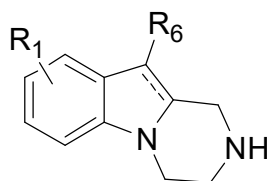
La amidación se puede realizar mediante diferentes rutas. Por ejemplo, la amidación se puede lograr mediante la activación del ácido carboxílico con una carbodiimida, tal como 1,1-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil 3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), en presencia de una cantidad catalítica de una base orgánica, tal como DMAP o HOBT, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida. La amidación también se puede lograr 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. Esta reacción también se puede realizar 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 (V) y (VII) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar a partir de productos disponibles en el mercado de acuerdo con métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

50 **MÉTODO B**

Procedimiento para la síntesis de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se ha definido anteriormente, o una

sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo el procedimiento la reacción entre un compuesto de Fórmula (V)

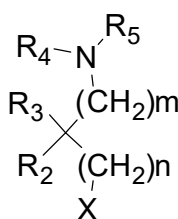


5

(V)

donde --- , R_1 y R_6 tienen los significados como en la Fórmula general (I), con un compuesto de Fórmula general (VIII)

10



(VIII)

15 donde m , n , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados como en la Fórmula general (I) y X es un grupo saliente adecuado.

La reacción anterior se puede realizar en presencia de una base adecuada y un disolvente orgánico. Los ejemplos de bases incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos y sulfatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, y bases orgánicas, tales como mono(alquil C_1 - C_5)amina, di(alquil C_1 - C_5)amina, etc. Los ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, disolventes orgánicos usados convencionalmente en la técnica a la que pertenece la presente invención, preferentemente disolventes orgánicos inertes. De manera más específica, los ejemplos de disolventes orgánicos que se van a usar 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. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura de entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura de reflujo del disolvente usado, preferentemente entre temperatura ambiente y $120\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente entre $30\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$. Los halógenos son grupos salientes particularmente adecuados para esta reacción.

30 Los compuestos de Fórmula general (V) y (VIII) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar a partir de productos disponibles en el mercado de acuerdo con métodos conocidos o métodos modificados de los mismos.

También es un objeto de la invención proporcionar medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprendan al menos un compuesto de general Fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1, o al menos un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del principio activo (definición obtenida a partir de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA). Preferentemente, estos incluyen un "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas a las que se incorporan las sustancias para mejorar la administración y la eficacia de fármacos. Los portadores de fármacos se usan en sistemas de administración de fármacos, tales como la tecnología de liberación controlada, para prolongar las acciones del fármaco *in vivo*, disminuir el metabolismo del fármaco y reducir la toxicidad del fármaco. Los portadores también se usan en diseños para aumentar la eficacia de la administración del fármaco a los sitios diana de acciones farmacológicas (Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos). El adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de una manera previsible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferentemente sin acción terapéutica, usada como medio para proporcionar carga para la administración de medicamentos (Stedman's Medical Spellchecker, © 2006 Lippincott Williams & Wilkins). Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes

50

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 se van a usar dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden adaptar con el fin de administrarse mediante 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 lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención se puede adaptar para aplicación tópica o sistémica, en particular, 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.

10 Las preparaciones adecuadas para aplicaciones orales son comprimidos, pastillas, gomas de mascar, cápsulas, gránulos, gotas o jarabes. Las preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son soluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

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

20 En el presente documento, también se desvela un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o afección mediada por el receptor sigma, comprendiendo el método administrar al sujeto que necesite tal tratamiento o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o una sal, un isómero, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En general, una cantidad administrada de manera eficaz de un compuesto usado en la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que está sometiendo a tratamiento, o la edad, el peso o el modo de administración. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán, de manera típica, una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,1 a 500 mg/kg/día.

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

35 Ejemplos

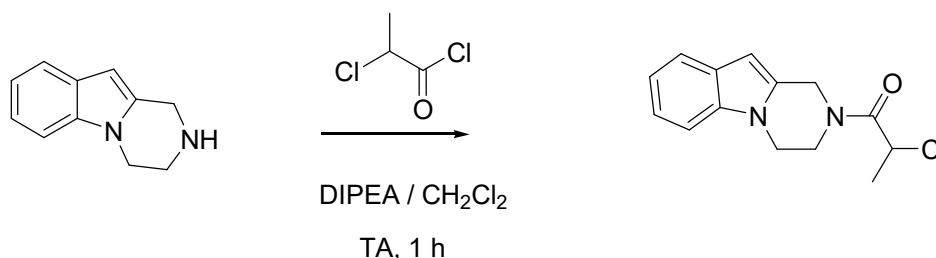
Método A

40 Ejemplo 1: 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

40 1.1 Síntesis de 1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona

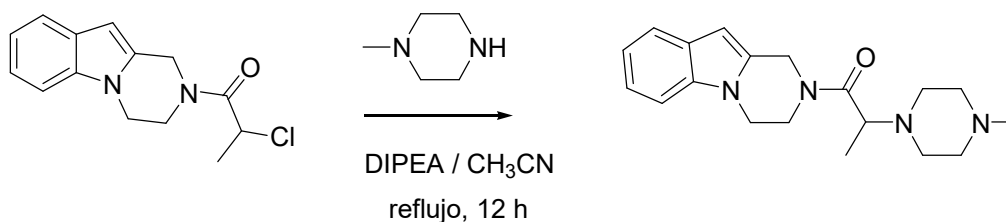
Método A1

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



50 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 de adición gota a gota de cloruro de 2-cloropropanoílo (162 mg, 1,28 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron hasta sequedad, para proporcionar el producto bruto (283 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color naranja.

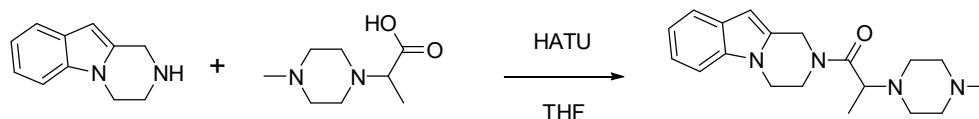
55 Síntesis de 1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona



5 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 de adición gota a gota de metilpiperazina (130 mg, 1,3 mmol). Se agitó la reacción a reflujo durante 12 h. Después del enfriamiento, se evaporó el disolvente, se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto (100 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color marrón.

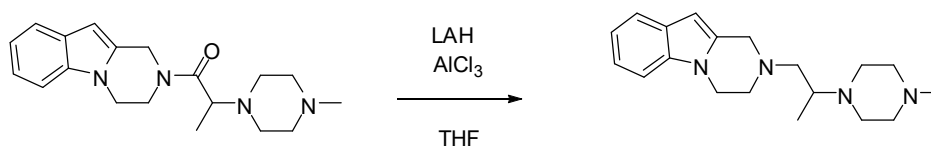
10 Método A2

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



15 A una suspensión de ácido 2-(4-metilpiperazin-1-il)propanoico (103 mg, 0,6 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió diisopropiletilamina (150 mg, 1,16 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 (100 mg, 0,6 mmol) y metanaminio de hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (350 mg, 0,92 mmol) y se agitó la mezcla a 55-65 °C durante 6 h y a ta durante una noche. Se concentró el producto bruto, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron secuencialmente las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se evaporaron hasta sequedad para proporcionar un producto bruto que se cromatógrafió sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (94 mg, rendimiento del 48 %).

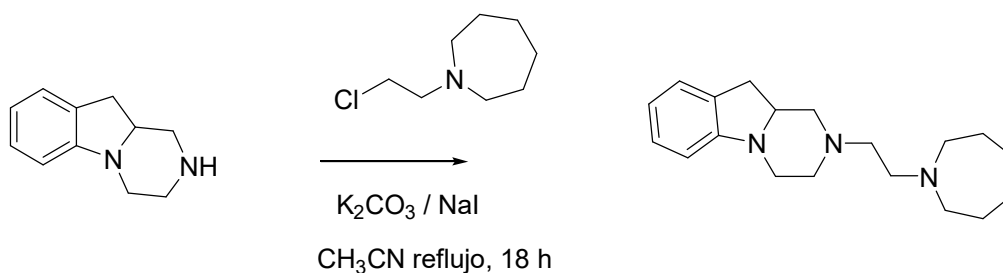
25 1.2 Síntesis de 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol



30 A una suspensión de AlCl_3 (28 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió LiAlH_4 (24 mg, 0,63 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Después de este periodo, se añadió lentamente una solución de 1-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona (68 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 min. Se inactivó la reacción con una solución de NaOH acuoso (10 %) y se extrajo con CHCl_3 . Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto (49 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido.

Método B

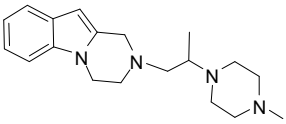
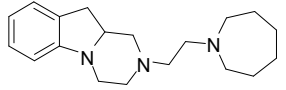
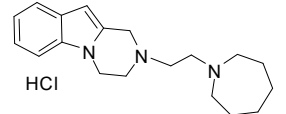
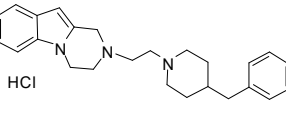
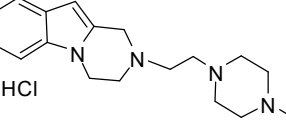
40 Ejemplo 2: 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol



5 A una mezcla de 1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol (100 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadieron sucesivamente carbonato de potasio (238 mg, 1,72 mmol), una cantidad catalítica de yoduro de sodio y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)azepano (227 mg, 1,15 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a reflujo durante 18 h, se filtró y se evaporó el disolvente orgánico. Se sometió a tratamiento el producto bruto con agua y se extrajo repetidamente con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y, a continuación, se evaporaron hasta sequedad para proporcionar el producto bruto (58 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un aceite.

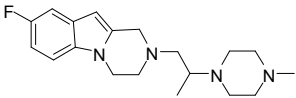
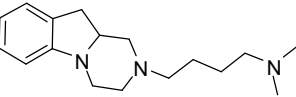
10 Los compuestos particulares de Fórmula (I) se enumeran en la Tabla (I) a continuación.

Tabla I

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
1		2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (dd, $J = 7,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,07 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 3,10 (dt, $J = 11,4, 5,5$ Hz, 1H), 2,97 (dt, $J = 11,8, 5,7$ Hz, 1H), 2,86 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,72 (ddd, $J = 12,5, 5,5, 1,5$ Hz, 1H), 2,64 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,53 – 2,34 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).
2		2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,63 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,67 – 3,45 (m, 2H), 3,12 – 2,78 (m, 4H), 2,75 – 2,62 (m, 6H), 2,63 – 2,48 (m, 3H), 2,24 (td, $J = 11,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 10,7$ Hz, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 8H).
3		clorhidrato de 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (DMSO) δ : 10,65 (sa, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,84 – 4,48 (m, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 2H), 3,87 – 3,46 (m, 5H), 3,46 – 3,20 (m, 5H), 2,03 – 1,73 (m, 4H), 1,77 – 1,53 (m, 4H).
4		clorhidrato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (DMSO) δ : 10,22 (sa, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,26 – 7,10 (m, 4H), 7,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,82 – 4,09 (m, 4H), 3,89 – 3,25 (m, 8H), 3,14 – 2,83 (m, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 2H), 1,96 – 1,65 (m, 3H), 1,68 – 1,36 (m, 2H).
5		clorhidrato de 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (DMSO) δ : 11,00 (sa, 1H), 7,56 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,83 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,56 – 3,38 (m, 4H), 3,38 – 3,24 (m, 2H), 3,25 – 3,02 (m, 4H),

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
			2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).
6		maleato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (DMSO) δ : 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,9, 6,4 Hz, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 3H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,12 (d, J = 1,4 Hz, 4H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,44 – 3,30 (m, 4H), 3,16 – 2,99 (m, 3H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 2H), 1,90 – 1,67 (m, 3H), 1,58 – 1,31 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
7		4-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-N,N-dimetilbutan-1-amina	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 – 7,10 (m, 1H), 7,08 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,69 – 1,56 (m, 4H).
8		2-(2-(azepan-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,44 (s, 4H), 3,29 (d, J = 3,4 Hz, 4H), 3,10 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 4H), 1,75 (s, 4H).
9		2-(2-(azepan-1-il)etil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,23 – 7,09 (m, 2H), 6,88 (td, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,86 – 2,63 (m, 8H), 1,75 – 1,50 (m, 8H).
10		2-(2-(azepan-1-il)propil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,21 – 3,04 (m, 1H), 3,05 – 2,86 (m, 2H), 2,78 – 2,54 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,41 – 2,22 (m, 1H), 1,75 – 1,49 (m, 8H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
11		2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,50 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,02 (m, 8H), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13 – 2,91 (m, 4H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,76 – 1,59 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,46 – 1,21 (m, 2H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
12		8-fluoro-2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,23 – 7,05 (m, 2H), 6,87 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,06 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,43 – 2,24 (m, 6H), 1,75 – 1,49 (m, 8H), 1,49 – 1,31 (m, 2H).
13		2-(3-(azepan-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,00 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,88 – 2,75 (m, 2H), 2,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,58 (m, 4H), 1,39 – 1,29 (m, 2H).
14		2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 7,08 (td, J = 7,3, 1,3 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,63 – 2,51 (m, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 6H), 1,67 – 1,54 (m, 8H), 1,49 – 1,38 (m, 2H).
15		2-(4-(azepan-1-il)butil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CD_3OD) δ : 7,28 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,7, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 3,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,95 – 1,57 (m, 12H).
16		2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CD_3OD) δ : 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,04 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,71 – 2,40 (m, 12H), 2,30 (s, 3H), 1,75 – 1,53 (m, 4H).
17		2-(2-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 7,9, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,10 (dt, J = 11,5, 5,6 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,79 – 2,53 (m, 8H), 2,42 (dd, J = 12,4, 7,7 Hz, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 3H), 1,68 – 1,59 (m, 1H), 1,35 – 1,06 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ej.	Estructura	Nombre	RMN
18		8-fluoro-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol	RMN en ^1H (CD_3OD) δ : 7,25 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,9, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,12 (dt, J = 11,5, 5,5 Hz, 1H), 3,07 – 2,91 (m, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 5H), 2,65 – 2,41 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
19		N,N-dimetil-4-(3,4,10,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H-il)butan-1-amina	RMN en ^1H (CDCl_3) δ : 7,13 – 6,98 (m, 2H), 6,63 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,44 (m, 2H), 3,10 – 2,92 (m, 2H), 2,92 – 2,72 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 15,0, 8,0 Hz, 1H), 2,46 – 2,30 (m, 4H), 2,27 (s, 6H), 2,23 – 1,96 (m, 2H), 1,61 – 1,44 (m, 4H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Estudio farmacológico

5

Prueba de radioligando del receptor sigma 1 humano

10 A fin de investigar las propiedades de unión de ligandos del receptor sigma 1 al receptor sigma 1 humano, se usaron membranas de HEK-293 transfectadas y [^3H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo la prueba con 7 μg de suspensión de membrana, 5 nM de [^3H](+)-pentazocina en ausencia o en presencia de cualquier 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. Después del periodo de incubación, se transfirió, a continuación, la mezcla de reacción a placas con FC MultiScreen HTS (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

15 contaron a una eficacia de aproximadamente el 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando cóctel de centelleo líquido EcoScint.

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

20

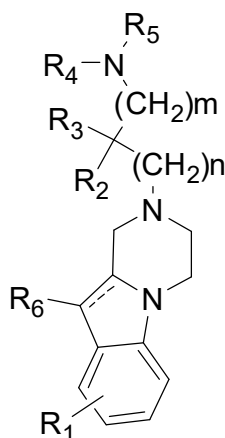
Tabla (II)

Ej.	Ki (nM)
1	29,8
2	7,3
3	3,9
4	14,6
5	153
6	175
7	89,1
8	12,5
9	1,9
10	7,4

Ej.	Ki (nM)
11	21,4
12	7,6
13	19,9
14	13,5
15	8,6
16	35,8
17	9,2
18	14,1
19	153

REIVINDICACIONES

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



5

(I)

en donde

10

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

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

15

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

R₁ representa una o más sustituciones opcionales e independientes en el resto benceno seleccionadas del grupo que consiste en alquilo y halógeno;

20

R₂ y **R₃** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R₄ y **R₅**, junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un heterociclilo de 5 o 7 miembros sustituido o no sustituido o un piperazinilo sustituido o no sustituido;

25

R₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

en donde la sustitución en cualquiera de los grupos sustituidos definidos es una sustitución en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, tales como 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, halógeno, 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'), alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido con arilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, arilo y grupo heterocíclico, en donde cada uno de los grupos R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, CO-alquilo, COOH, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₀, alqueno C₂-C₁₂, alqueno C₂-C₁₂, arilo y grupo heterocíclico;

35

en donde cuando **R₄** y **R₅**, junto con el átomo de nitrógeno de puente, forman un heterociclilo no aromático sustituido, entonces dicha sustitución no es =O.

40

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde **m** se selecciona de 0, 1 y 2 y/o **n** se selecciona de 0, 1, 2 y 3.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que se selecciona de:

45

[1] 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[2] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol

[3] clorhidrato de 2-(2-(azepan-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

50

[5] clorhidrato de 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[8] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[9] 2-(2-(azepan-1-il)etil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

5 [10] 2-(2-(azepan-1-il)propil)-8-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[13] 2-(3-(azepan-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[15] 2-(4-(azepan-1-il)butil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

10

[16] 2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[17] 2-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

15 [18] 8-fluoro-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto, que se selecciona de:

20

[4] clorhidrato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[6] maleato de 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)propil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

25 [7] 4-(3,4-dihidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)-N,N-dimetilbutan-1-amina

[11] 2-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

[12] 8-fluoro-2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

30

[14] 2-(4-(piperidin-1-il)butil)-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]indol

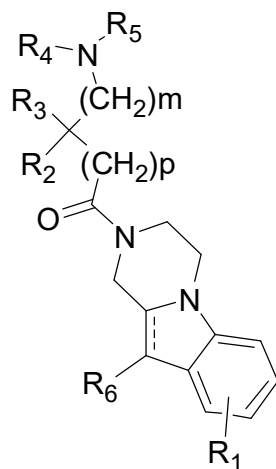
[19] N,N-dimetil-4-(3,4,10a-tetrahidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il)butan-1-amina

35 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo el procedimiento seleccionado de:

40

a) un procedimiento que comprende la reducción de un compuesto de Fórmula general (II)

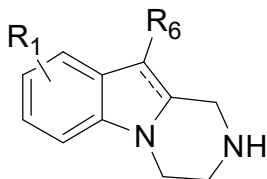


45

(II)

donde m, $\overline{\text{-----}}$, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₆ tienen los significados como en la Fórmula general (I) y p se selecciona de 0, 1, 2 o 3; o

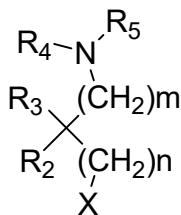
b) un procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de Fórmula general (V)



5

(V)

donde ----- , R_1 y R_6 tienen los significados como en la Fórmula general (I), con un compuesto de Fórmula general (VIII)



10

(VIII)

15

donde m , n , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados como en la Fórmula general (I) y X es un grupo saliente adecuado.

20

6. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

7. Un compuesto de Fórmula general (I), tal como se define en la reivindicación 1, o un compuesto, tal como se define en la reivindicación 4, o una sal, un enantiómero, un diastereómero, un racemato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

30

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

35

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