(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 308 144**

(51) Int. Cl.:
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04707261 .6**
(96) Fecha de presentación : **02.02.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1592451**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.11.2005**

(54) Título: **Dispersión estable de partículas sólidas que comprende un compuesto de pirazina insoluble en agua.**

(30) Prioridad: **06.02.2003 GB 0302673**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

(72) Inventor/es: **Lindfors, Lennart**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Dispersión estable de partículas sólidas que comprende un compuesto de pirazina insoluble en agua.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas, particularmente partículas submicrónicas, en medio acuoso y a una dispersión estable de partículas en medio líquido, más particularmente a un procedimiento para la preparación de una dispersión de partículas que comprende un compuesto de fórmula I de tipo pirazin carboxamida, farmacológicamente activo e insoluble en agua, en medio acuoso, cuyas partículas no presentan sustancialmente aumento de tamaño durante el almacenamiento en el medio acuoso, en particular a dispersiones acuosas de partículas que no presentan sustancialmente crecimiento de partículas intermediado por maduración de Ostwald.

Las dispersiones de un material sólido en un medio líquido son necesarias en varias aplicaciones diferentes, que incluyen pinturas, tintas, dispersiones de pesticidas y otros productos agroquímicos, dispersiones de biocidas y dispersiones de compuestos farmacológicamente activos. En el campo farmacéutico, muchos compuestos farmacalógicamente activos tienen una solubilidad muy baja en agua, hecho que puede resultar en una baja disponibilidad cuando se administran tales compuestos a un paciente. La biodisponibilidad de tales compuestos se puede mejorar mediante la reducción del tamaño de partícula del compuesto, particularmente hasta un tamaño submicrónico, dado que esto aumenta la velocidad de disolución y, en consecuencia, la absorción del compuesto.

La formulación de un compuesto farmacológicamente activo como suspensión acuosa, particularmente una suspensión con un tamaño de partícula submicrónico, posibilita la administración intravenosa del compuesto, proporcionando así una ruta alternativa de administración que puede aumentar la biodisponibilidad en comparación con la administración oral.

Generalmente, sin embargo, si existe una gama de tamaños de partícula dispersa en un medio, existirá una velocidad de disolución diferencial de las partículas en el medio. La disolución diferencial resulta en que las partículas menores son termodinámicamente inestables con respecto a las partículas mayores, ocasionando un flujo de material de las partículas menores a las partículas mayores. El efecto de este hecho es que las partículas menores se disuelven en el medio, mientras que se deposita material sobre las partículas mayores, dando así lugar a un aumento en el tamaño de partícula. Tal mecanismo de crecimiento de partículas se conoce como maduración de Ostwald (Ostwald, Z Phys. Chem. (34), 1900, 495-503).

El crecimiento de partículas en una dispersión puede resultar en la inestabilidad de la dispersión durante el almacenamiento, dando como resultado la sedimentación de las partículas de la dispersión. Es particularmente importante que el tamaño de partícula en una dispersión de un compuesto farmacológicamente activo permanezca constante, ya que un cambio en el tamaño de partícula afecta fácilmente a la biodisponibilidad y, en consecuencia, a la eficacia del compuesto. Además, si se requiere la dispersión para administración intravenosa, el crecimiento de partículas en la dispersión puede convertir a la dispersión en inadecuada para este propósito, llevando posiblemente a efectos colaterales adversos o peligrosos.

Teóricamente, el crecimiento de partículas resultante de la maduración de Ostwald se eliminaría si todas las partículas en la dispersión fueran del mismo tamaño. Sin embargo, en la práctica, no es posible conseguir un tamaño de partícula completamente uniforme e incluso pequeñas diferencias en los tamaños de partícula pueden dar lugar al crecimiento de partículas.

Las suspensiones acuosas de un material sólido se pueden preparar por fragmentación mecánica, por ejemplo, mediante molienda. En la patente de EE.UU. nº 5.145.648 se describe la molienda por vía húmeda de una suspensión de un compuesto moderadamente soluble en medio acuoso. Sin embargo, la fragmentación mecánica de un material, por ejemplo, mediante molienda, da lugar generalmente a una amplia distribución de tamaños de partícula. Además, la fragmentación mecánica es menos eficiente en términos de reducción de tamaño de partícula cuando se aplica a materiales de partida no cristalinos.

En la patente de EE.UU. nº 4.826.689 se describe un procedimiento para la preparación de partículas de tamaño uniformizado de un sólido mediante la infusión de un líquido precipitante acuoso en una disolución del sólido en un líquido orgánico bajo condiciones controladas de temperatura y velocidad de infusión, controlándose así el tamaño de partícula. En la patente de EE.UU. nº 4.997.454 se describe un procedimiento similar en el que el líquido precipitante es no acuoso. Sin embargo, cuando las partículas poseen una solubilidad pequeña pero finita en el medio precipitante, se observa el crecimiento del tamaño de partícula después de que las partículas se han precipitado. Para mantener un tamaño de partícula particular mediante el uso de estos procedimientos es necesario aislar las partículas tan pronto como se han precipitado, con objeto de minimizar el crecimiento de partícula. Por tanto, partículas preparadas según estos procedimientos no se pueden almacenar en medio líquido, como una dispersión. Además, para algunos materiales, la velocidad de maduración de Ostwald es tan grande que no es práctico aislar partículas pequeñas (especialmente nanopartículas) de la suspensión.

W. J. Higuchi y J. Misra (J. Pharm. Sci., 51 (1962) 459) describen un método para inhibir el crecimiento de las gotículas de aceite en emulsiones de aceite en agua mediante la adición de un compuesto hidrófobo (tal como un hexadecano) a la fase oleosa de la emulsión. En la patente de EE.UU. nº 6.074.986 (WO95/07614) se describe la

adición de un material polimérico, que tiene un peso molecular de hasta 10.000, a la fase oleosa dispersa de una emulsión de aceite en agua para inhibir la maduración de Ostwald. Welin-Berger *et al*. (Int. Jour. of Pharmaceutics 200 (2000) pp 249-260) describen la adición de un material hidrófobo a la fase oleosa de una emulsión de aceite en agua para inhibir la maduración de Ostwald de las gotículas de aceite de la emulsión. En estas tres últimas referencias, el material añadido a la fase oleosa se disuelve en la fase oleosa para dar un aceite de fase única disperso en el medio continuo acuoso.

En el documento EP 589 838 se describe la adición de un estabilizante polimérico para estabilizar una emulsión de aceite en agua en la que la fase dispersa es un pesticida hidrófobo disuelto en un disolvente hidrófobo.

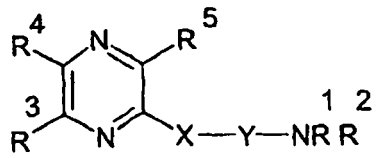
En la patente de EE.UU. nº 4.348.385 se describe una dispersión de un pesticida sólido en un disolvente orgánico al que se le añade un dispersante iónico para controlar la maduración de Ostwald.

En el documento WO 99/04766 se describe un procedimiento para preparar nanocápsulas vesiculares mediante la formación de una emulsión de aceite en agua en la que la fase oleosa dispersa comprende un material diseñado para formar nanocápsulas a modo de sobre, un disolvente orgánico y opcionalmente un ingrediente activo. Después de la formación de una emulsión estable, se extrae el disolvente para permitir la dispersión de las nanocápsulas.

En la patente de EE.UU. nº 5.100.591 se describe un procedimiento en el que partículas que comprenden un complejo entre una sustancia insoluble en agua y un fosfolípido se preparan por coprecipitación de la sustancia y el fosfolípido en medio acuoso. Generalmente, la razón molar de fosfolípido a sustancia es 1:1 para garantizar que se forma el complejo.

En la patente de EE.UU. nº 4.610.868 se describen vehículos de matriz lipídica en los que las partículas de una sustancia se dispersan en una matriz lipídica. La fase principal del vehículo de matriz lipídica comprende un material lipídico hidrófobo, tal como un fosfolípido.

En la Solicitud de Patente en el marco del Tratado de Cooperación nº PCT/GB02/05472 se describen pirazin carboxamidas de Fórmula I



I

y sales, profármacos, solvatos y formas cristalinas de las mismas farmacéuticamente aceptables, en las que

R^1 y R^2 representan independientemente:

un grupo alquilo-C_{1-6};

un grupo (amino)alquilo-C_{1-4-} en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3};

un grupo carbocíclico-C_{3-15} no aromático opcionalmente sustituido;

un grupo (cicloalquil-C_{3-12})alquilo-C_{1-3};

un grupo -$(CH_2)_r$(fenil)$_s$ en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0 a no ser que s es 1 ó 2 y los grupos fenilo están opcional e independientemente sustituidos por uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

antracenilo;

un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, de manera que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3}, hidroxi o bencilo;

1-adamantilmetilo;

un grupo -$(CH_2)_t$ Het en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, la cadena alquilénica está opcionalmente sustituida por uno o más grupos alquilo-C_{1-3} y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados entre un grupo alquilo-C_{1-5}, un grupo alcoxi-C_{1-5} o un grupo halo;

o bien, R^1 representa H y R^2 es como se ha definido anteriormente;

o bien, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente uno de los átomos siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; de manera que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3}, hidroxi o bencilo;

X es CO ó SO_2;

Y está ausente o representa un NH opcionalmente sustituido por un grupo alquilo-C_{1-3};

R^3 y R^4 representan independientemente un grupo fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo-C_{1-3}, un grupo alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di alquil-C_{1-3}amino, mono o di alquil-C_{1-3}amido, alquil-C_{1-3}sulfonilo, alcoxi-C_{1-3}carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di alquil-C_{1-3} carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R^5 es H, un grupo alquilo-C_{1-3}, un grupo alcoxi-C_{1-3}metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxialquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di alquil-C_{1-3}carbamoilo, acetilo o hidrazincarbonilo de fórmula -$CONHNR^aR^b$ en la que R^a y R^b son respectivamente como se ha definido previamente para R^1 y R^2;

y su uso en el tratamiento de la obesidad y trastornos psiquiátricos y neurológicos. De aquí en adelante se hará referencia a tales compuestos como compuestos de Fórmula I.

En el documento WO 92/02513 se describe la preparación de hidrocloruro de 2,3-bis (4-metoxifenil)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazina. El documento guarda silencio sobre la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas de dicho compuesto.

Los autores de la presenta invención han descubierto sorprendentemente que se pueden preparar dispersiones estables de partículas sólidas de un compuesto de Fórmula I en medio acuoso mediante el uso de un proceso de precipitación sin la necesidad de disolventes inmiscibles en agua o de la formación de una emulsión. Las dispersiones preparadas según la presente invención presentan poco o ningún crecimiento de partículas intermediado por maduración de Ostwald después de la precipitación.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas en medio acuoso que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

opcionalmente, remover el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

El procedimiento según la presente invención posibilita dispersiones estables de partículas muy pequeñas, especialmente nanopartículas, a ser preparadas en alta concentración y sin la necesidad de aislar rápidamente las partículas del medio líquido en el que se han precipitado para impedir el crecimiento de partículas.

La dispersión según la presente invención es estable, con lo que se quiere decir que las partículas sólidas de la dispersión presentan crecimiento reducido de partículas o no presentan dicho crecimiento vía maduración de Ostwald. Mediante la terminología "crecimiento de partículas reducido" se quiere decir que la velocidad de crecimiento de partículas intermediada por maduración de Ostwald está reducida en comparación con la de las partículas preparadas sin el uso de un inhibidor. Mediante la terminología "sustancialmente sin crecimiento de partículas" se quiere decir que en el presente proceso el tamaño medio de partícula de las partículas en el medio acuoso no aumenta más que

10% (más preferiblemente, no más que 5%) durante un periodo de 1 hora a una temperatura de 20ºC después de la precipitación en la fase acuosa. Preferiblemente, las partículas no presentan sustancialmente crecimiento de partículas.

Debe entenderse que en aquellos casos en que las partículas sólidas precipitan en forma amorfa, las partículas resultantes revertirán general y eventualmente a una forma cristalina termodinámicamente más estable durante el almacenamiento como dispersión acuosa. El tiempo que se requiere para recristalizar tales dispersiones es dependiente de la sustancia y puede variar desde algunas horas a varios días. Generalmente, dicha recristalización resultará en un crecimiento de partículas y en la formación de grandes partículas cristalinas que tienden a sedimentar de la dispersión. Debe entenderse que la presente invención no impide la conversión de partículas amorfas en suspensión a un estado cristalino. La presencia del inhibidor en las partículas según la presente invención reduce significativamente o elimina el crecimiento de partículas intermediado por maduración de Ostwald, como se ha descrito anteriormente en este documento. Las partículas son, por tanto, estables a la maduración de Ostwald y el término "estable" usado en este documento debe interpretarse en consecuencia.

Las partículas sólidas en dispersión tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula menor que 10 μm, más preferiblemente menor que 5 μm, todavía más preferiblemente menor que 1 μm y especialmente menor que 500 nm. Se prefiere especialmente que las partículas en la dispersión tengan un tamaño medio de partícula de 10 a 500 nm, más especialmente de 50 a 300 nm y todavía más especialmente de 100 a 200 nm. El tamaño medio de las partículas en la dispersión se puede medir mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, por dispersión dinámica de luz para medir el tamaño de partícula promediado por la intensidad.

Generalmente, las partículas sólidas en la dispersión preparada según la presente invención presentan una distribución de tamaño de partícula unimodal estrecha. Las partículas sólidas pueden ser cristalinas, semicristalinas o amorfas. En una forma de realización, las partículas sólidas comprenden un compuesto de Fórmula I en una forma sustancialmente amorfa. Este hecho puede ser ventajoso en la medida que muchos compuestos farmacológicos presentan una biodisponibilidad aumentada en forma amorfa en comparación con sus formas cristalinas o semicristalinas. La forma precisa de las partículas obtenidas dependerá de las condiciones usadas durante la etapa de precipitación del proceso. Generalmente, el presente proceso resulta en la rápida precipitación de la sustancia y en la formación de partículas sustancialmente amorfas.

Por sustancialmente insoluble se quiere decir una sustancia que posee una solubilidad en agua menor que 0,5 mg/mL, preferiblemente menor que 0,1 mg/mL y especialmente menor que 0,05 mg/mL a una temperatura de 25ºC.

El mayor efecto sobre la inhibición del crecimiento de partículas se observa cuando la sustancia posee una solubilidad en agua mayor que 0,05 μg/mL a una temperatura de 25ºC. En una forma de realización preferida, la sustancia posee una solubilidad en el intervalo de 0,05 μg/mL a 0,5 mg/mL, por ejemplo, de 0,05 μg/mL a 0,05 mg/mL.

La solubilidad de la sustancia en agua se puede medir mediante el uso de una técnica convencional. Por ejemplo, se prepara una disolución saturada de la sustancia por adición de una cantidad en exceso de la sustancia a agua a una temperatura de 25ºC y se deja equilibrar la disolución durante 48 horas. Los sólidos en exceso se eliminan por centrifugación o filtración y se determina la concentración de la sustancia en agua mediante una técnica analítica adecuada, tal como HPLC.

Compuesto de Fórmula I

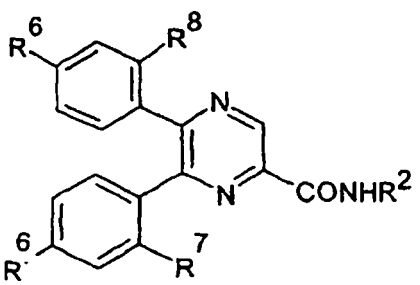
Se dan a continuación significados adicionales de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 en los compuestos de Fórmula I. Debe entenderse que tales significados se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas anterior o posteriormente en este documento.

En un grupo de compuestos de Fórmula I, R^1 representa H, R^2 representa ciclohexilo, X es CO e Y está ausente.

En un segundo grupo de compuestos de Fórmula I, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados constituyen un grupo 1-piperidinilo.

En un tercer grupo de compuestos de Fórmula I, R^1 representa H y R^2 representa fenilo.

Un cuarto grupo de compuestos de Fórmula I está representado por la Fórmula Ia



Ia

y sus sales, solvatos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables, en la que

R^2 representa ciclohexilo, 1-piperidinilo o fenilo;

R^6 representa H, cloro, bromo, metilo o metoxi; y

cuando R^7 representa H, R^8 representa H o cloro; y

cuando R^7 representa cloro, R^8 representa H o cloro.

En un quinto grupo de compuestos de Fórmula I, R^5 es H.

En un sexto grupo de compuestos de Fórmula I, X es CO.

En un séptimo grupo de compuestos de Fórmula I, X es SO_2.

En un octavo grupo de compuestos de Fórmula I, Y está ausente.

"Sal farmacéuticamente aceptable", cuando tales sales son posibles, incluye sales de adición tanto de ácido como de base farmacéuticamente aceptables. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula I que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como una sal de sodio, calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica, tal como metilamina, dimetil-amina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. En la totalidad de la especificación y de las reivindicaciones que la acompañan, una fórmula o nombre químico dado engloba todos los isómeros estéricos y ópticos y los racematos de los mismos, así como las mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, en el caso de que tales isómeros y enantiómeros existan, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los solvatos de los mismos, tales como, por ejemplo, los hidratos. Los isómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar por separación del racemato, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereómeros se pueden aislar por separación de mezclas de isómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía flash. Alternativamente, se pueden preparar estereoisómeros por síntesis quiral, a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no causarán racemización o epimerización, o por derivatización, con un reactivo quiral. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del ámbito de la invención. Todos los tautómeros, cuando son posibles, están incluidos dentro del ámbito de la invención.

Las definiciones siguientes se aplicarán a lo largo de la especificación y de las reivindicaciones que la acompañan.

A no ser que se establezca o indique de otra manera, el término "alquilo" indica un grupo alquilo, bien lineal o ramificado. Ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo terciario.

A no ser que se establezca o indique de otra manera, el término "alcoxi" indica un grupo O-alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

A no ser que se establezca o indique de otra manera, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Son compuestos específicos de la invención uno o más de los siguientes:

N-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida; y

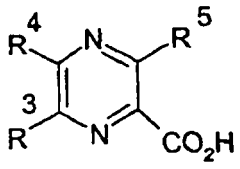
N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida;

y cuando es aplicable, los isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos de los mismos, así como las sales, solvatos y formas cristalinas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Métodos de preparación

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar como se delinea a continuación, según cualquiera de los métodos siguientes. Los compuestos pueden también prepararse como se describe en la técnica precedente para compuestos estructuralmente relacionados.

Los compuestos de fórmula I en los que X es CO se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula II,



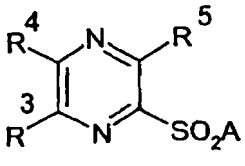
II

en la que R^3, R^4 y R^5 son como se ha definido previamente, con una amina de fórmula III

$$R^1R^2YNH_2 \qquad III$$

en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, una carbodiimida, por ejemplo, 1-(3-ditnetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador básico, por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el intervalo de -25ºC a 150ºC.

Los compuestos de fórmula I en los que X es SO_2 se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula IV,



IV

en la que R^3, R^4 y R^5 son como se ha definido previamente y A representa un grupo halo, con una amina de fórmula V

$$R^1R^2YNH_2 \qquad V$$

en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano, y opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, un catalizador básico, por ejemplo, 4-dimetilamino-piridina, a una temperatura en el intervalo de -25ºC a 150ºC.

Los compuestos de las fórmulas II, III, IV y V se pueden preparar como se describe en los Ejemplos y mediante otros métodos conocidos por los expertos en la técnica. Ciertos compuestos de las fórmulas II, III, IV y V son nuevos y se reivindican como aspectos adicionales de la presente invención como intermedios útiles. Se reivindican específicamente los compuestos de fórmula II en la que R^3, R^4 y R^5 son como se ha definido previamente, con excepción del ácido 5,6-difenil-2-pirazincarboxílico y del ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxílico.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante el uso de técnicas convencionales.

Los expertos en la materia apreciarán que, con objeto de obtener compuestos de la invención de una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas individuales del procedimiento mencionadas anteriormente en el presente documento se pueden efectuar en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden efectuar en una fase diferente de la ruta global (es decir, se pueden efectuar las transformaciones químicas sobre intermedios diferentes a los asociados anteriormente en el presente documento con una reacción particular).

En la sección anterior, la expresión “disolvente inerte” se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos de una manera que afecta adversamente al rendimiento del producto deseado.

Inhibidor

El inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua presente en la primera disolución. Los inhibidores adecuados poseen una solubilidad en agua, a una temperatura de 25ºC, menor que 0,1 mg/L, más preferiblemente menor que 0,01 mg/L. En una forma de realización de la invención, el inhibidor posee una solubilidad en agua, a la temperatura de 25ºC, menor que 0,05 μg/mL, por ejemplo, de 0,1 ng/mL a 0,05 μg/mL.

En una forma de realización de la invención, el inhibidor posee un peso molecular menor que 2000, tal como menor que 500, por ejemplo, menor que 400. En otra forma de realización de la invención, el inhibidor posee un peso molecular menor que 1000, por ejemplo, menor que 600. Por ejemplo, el inhibidor puede tener un peso molecular en el intervalo de 200 a 2000, preferiblemente un peso molecular en el intervalo de 400 a 1000, más preferiblemente de 400 a 600.

Los inhibidores adecuados incluyen un inhibidor seleccionado de las clases (i) a (v) o una combinación de dos o más de tales inhibidores (por ejemplo, una mezcla de un inhibidor y un coinhibidor):

(i) un mono-, di- o (más preferiblemente) un tri-glicérido de un ácido graso. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácidos grasos de cadena media que contienen de 8 a 12, más preferiblemente de 8 a 10 átomos de carbono, o ácidos grasos de cadena larga que contienen más de 12 átomos de carbono, por ejemplo, de 14 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 14 a 18 átomos de carbono. El ácido graso puede ser saturado, insaturado o una mezcla de ácidos saturados e insaturados. El ácido graso puede contener opcionalmente uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo, el ácido ricinoleico. El glicérido puede prepararse mediante técnicas bien conocidas, por ejemplo, por esterificación del glicerol con uno o más ácidos grasos de cadena larga o media. En una forma de realización preferida, el inhibidor es una mezcla de triglicéridos obtenible por esterificación del glicerol con una mezcla de ácidos grasos de cadena larga o, preferiblemente, de cadena media. Se pueden obtener mezclas de ácidos grasos por extracción de productos naturales, por ejemplo, de un aceite natural, tal como aceite de palma. Los ácidos grasos extraídos del aceite de palma contienen aproximadamente 50% a 80% en peso de ácido decanoico y de 20% a 50% en peso de ácido octanoico. El uso de una mezcla de ácidos grasos para esterificar glicerol da lugar a una mezcla de glicéridos que contienen una mezcla de longitudes de cadena acílica diferentes. Triglicéridos de cadena larga y media se encuentran comercialmente disponibles. Por ejemplo, un triglicérido de cadena media (MCT) preferido que contiene grupos acilo con 8 a 12, más preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono, se prepara por esterificación del glicerol con ácidos grasos extraídos de aceite de palma, dando lugar a una mezcla de triglicéridos que contienen grupos acilo con 8 a 12, más preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono. Este MCT se encuentra disponible comercialmente como Miglyol 812N (Huls, Alemania). Otro MCT comercialmente disponible incluye Miglyol 810 y Miglyol 818 (Huls, Alemania). Un triglicérido de cadena media adecuado adicional es la trilaurina (trilaurato de glicerol). Los triglicéridos de cadena larga comercialmente disponibles incluyen aceite de semilla de soja, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de ricino o aceite de semilla de colza.

Se pueden obtener mono- y di- glicéridos por esterificación parcial de glicerol con un ácido graso adecuado o una mezcla de ácidos grasos. Si es necesario, los mono- y di- glicéridos se pueden separar y purificar mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, por extracción de la mezcla de reacción después de la esterificación. Cuando se usa un monoglicérido, es preferiblemente un monoglicérido de cadena larga, por ejemplo, un monoglicérido formado por esterificación de glicerol con un ácido graso que contiene 18 átomos de carbono;

(ii) un mono- o (preferiblemente) di-éster de un ácido graso y un diol-C_{2-10}. Preferiblemente, el diol es un diol alifático que puede ser saturado o insaturado, por ejemplo, un alcano-C_{2-10}diol que puede ser un diol de cadena lineal o de cadena ramificada. Más preferiblemente, el diol es un alcano-C_{2-6}diol que puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo, etilenglicol o propilenglicol. Los ácidos grasos adecuados incluyen los ácidos grasos de cadena media y larga anteriormente descritos en relación con los glicéridos. Los ésteres preferidos son diésteres de propilenglicol con uno o más ácidos grasos que contienen de 8 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, Miglyol 840 (Huls, Alemania);

(iii) un éster de ácido graso de un alcanol o un cicloalcanol. Los alcanoles adecuados incluyen alcanoles-C_{1-10}, más preferiblemente alcanoles-C_{2-6} que pueden ser de cadena lineal o de cadena ramificada, por ejemplo, etanol, propanol, isoprpanol, n-butanol, sec-butanol o terc-butanol. Los cicloalcanoles adecuados incluyen cicloalcanoles-C_{3-6}, por ejemplo, ciclohexanol. Los ácidos grasos adecuados incluyen los ácidos grasos de cadena media y larga anteriormente descritos en relación con los glicéridos. Los ésteres preferidos son ésteres de un alcanol-C_{2-6} con uno o más ácidos grasos que contienen de 8 a 10 átomos de carbono o, más preferiblemente, 12 a 29 átomos de carbono, pudiendo dichos ácidos grasos ser saturados o insaturados. Los ésteres adecuados incluyen, por ejemplo, miristato de isopropilo u oleato de etilo;

(iv) una cera. Las ceras adecuadas incluyen ésteres de ácidos grasos de cadena larga con un alcohol que contiene al menos 12 átomos de carbono. El alcohol puede ser un alcohol alifático, un alcohol aromático, un alcohol que contiene grupos alifáticos y aromáticos o una mezcla de dos o más de tales alcoholes. Cuando el alcohol es un alcohol alifático, puede ser saturado o insaturado. El alcohol alifático puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada o cíclico. Los alcoholes alifáticos adecuados incluyen aquéllos que contienen más de 12 átomos de carbono, preferiblemente más de 14 átomos de carbono, especialmente más de 18 átomos de carbono, por ejemplo, de 12 a 40, más preferiblemente 14 a 36 y especialmente de 18 a 34 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena larga adecuados incluyen los anteriormente descritos en relación con los glicéridos, preferiblemente aquéllos que contienen más de 14 átomos de carbono, especialmente más de 18 átomos de carbono, por ejemplo, 14 a 40, más preferiblemente 14 a 36 y especialmente de 18 a 34 átomos de carbono. La cera puede ser una cera natural, por ejemplo, cera de abejas, una cera derivada de un material de plantas o una cera sintética preparada por esterificación de un ácido graso y un alcohol de cadena larga. Otras ceras adecuadas incluyen ceras de petróleo, tales como cera de parafina;

(v) un alcohol alifático de cadena larga. Los alcoholes adecuados incluyen aquéllos con 6 o más átomos de carbono, más preferiblemente 8 o más átomos de carbono, tales como 12 o más átomos de carbono, por ejemplo, de 12 a 30, por ejemplo, de 14 a 20 átomos de carbono. Se prefiere especialmente que el alcohol alifático tenga de 6 a 20, más especialmente de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 12 átomos de carbono. El alcohol puede ser de cadena lineal, de cadena ramificada, saturado o insaturado. Los ejemplos de alcoholes de cadena larga adecuados incluyen 1-hexanol, 1-decanol, 1-hexadecanol, 1-octadecanol o 1-heptadecanol (más preferiblemente 1-decanol); o

(vi) un aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado.

En una forma de realización de la presente invención, el inhibidor se selecciona de un triglicérido de cadena media y un alcohol alifático de cadena larga que contiene de 6 a 12, preferiblemente de 10 a 20 átomos de carbono. Los triglicéridos de cadena media y los alcoholes alifáticos de cadena larga son como se ha definido anteriormente. En una forma de realización preferida, el inhibidor se selecciona de un triglicérido de cadena media que contiene grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono o una mezcla de tales triglicéridos (preferiblemente Miglyol 812N) y un alcohol alifático que contiene de 10 a 14 átomos de carbono (preferiblemente 1-decanol) o una mezcla de los anteriores (por ejemplo, una mezcla que comprende Miglyol 812N y 1-decanol).

Adecuadamente, el inhibidor es líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión. Preferiblemente, el inhibidor es líquido a temperatura ambiente (25ºC).

Cuando la sustancia sustancialmente insoluble en agua es un compuesto farmacológicamente activo, el inhibidor es preferiblemente un material farmacológicamente inerte.

El inhibidor se encuentra presente en las partículas en cantidad suficiente para impedir la maduración de Ostwald de las partículas en la suspensión. Preferiblemente, el inhibidor será el componente minoritario en las partículas sólidas formadas en el presente proceso, que comprenden el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua. Preferiblemente, por tanto, el inhibidor está presente en una cantidad que es justamente suficiente para impedir la maduración de Ostwald de las partículas en la dispersión, minimizándose así la cantidad de inhibidor presente en las partículas.

En formas de realización de la presente invención, la fracción en peso del inhibidor con respecto al peso total de inhibidor y sustancia sustancialmente insoluble en agua (es decir, peso de inhibidor/peso de inhibidor + peso de sustancia sustancialmente insoluble en agua) es de 0,01 a 0,99, preferiblemente de 0,01 a 0,5, especialmente de 0,05 a 0,3 y más especialmente de 0,06 a 0,25. En una forma de realización preferida, la fracción en peso del inhibidor con respecto al peso total de inhibidor y sustancia sustancialmente insoluble en agua es menor que 0,5, más preferiblemente 0,3 o menor, por ejemplo, de 0,05 a 0,3, tal como de 0,06 a 0,25, por ejemplo, aproximadamente 0,2. Esto se prefiere particularmente en los casos en que la sustancia sustancialmente insoluble en agua es una sustancia farmacológicamente activa, dado que altos niveles de inhibidor (por ejemplo, una fracción en peso por encima de 0,5) pueden ocasionar efectos colaterales indeseados y/o afectar a la velocidad de disolución/biodisponibilidad de la sustancia farmacológicamente activa cuando se administra *in vivo*.

Además, los autores han descubierto que, en general, una razón en peso baja de inhibidor a inhibidor + sustancia sustancialmente insoluble en agua que es un compuesto de Fórmula I (es decir, menor que 0,5) es suficiente para impedir el crecimiento de las partículas vía maduración de Ostwald, permitiéndose de ese modo la preparación de partículas estables pequeñas (preferiblemente menores que 1 μm, preferiblemente menores que 500 nm). Frecuentemente, es deseable un tamaño de partícula pequeño y constante, especialmente en los casos en que la sustancia sustancialmente insoluble en agua es un material farmacológicamente activo que se usa, por ejemplo, para administración intravenosa.

Una aplicación de las dispersiones preparadas mediante el procedimiento según la presente invención consiste en el estudio de la toxicología de los compuestos de Fórmula I. Las dispersiones preparadas según el presente procedimiento pueden presentar una biodisponibilidad mejorada en comparación con la de las dispersiones preparadas mediante el uso de procedimientos alternativos, particularmente cuando el tamaño de partícula de la sustancia es menor que 0,5 μm. En esta aplicación, es ventajoso minimizar la cantidad de inhibidor con respecto a la del compuesto activo, de manera que cualesquiera efectos sobre la toxicología asociados a la presencia del inhibidor resultan minimizados.

En los casos en que la sustancia sustancialmente insoluble en agua presenta una solubilidad apreciable en el inhibidor, debe seleccionarse la razón en peso de inhibidor a sustancia sustancialmente insoluble en agua, con objeto de garantizar que la cantidad de sustancia sustancialmente insoluble en agua sobrepasa a la requerida para formar una disolución saturada de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el inhibidor. Esto garantiza la formación de partículas sólidas de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en la dispersión. Este hecho es importante cuando el inhibidor es líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión (por ejemplo, temperatura ambiente), para garantizar que el proceso no resulta en la formación de gotículas líquidas que comprenden una disolución de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el inhibidor o en un sistema de dos fases que comprende la sustancia sólida y grandes regiones del inhibidor líquido.

Sin desear limitarse a la teoría, los autores creen que los sistemas en los que existe una separación de fases entre la sustancia y el inhibidor en las partículas son más propensos a experimentar maduración de Ostwald que aquéllos en los que las partículas sólidas forman un sistema de fase sustancialmente única. En consecuencia, en una forma de realización preferida, el inhibidor es suficientemente miscible en el material sustancialmente insoluble en agua para formar partículas sólidas en la dispersión que comprende una mezcla en fase sustancialmente única de la sustancia y el inhibidor. La composición de las partículas formadas según la presente invención se puede analizar mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, análisis de la solubilidad (termodinámica) de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el inhibidor, entropía de fusión y puntos de fusión, obtenidos mediante técnicas de rutina de calorimetría diferencial de barrido (DSC), para detectar de ese modo la separación de fases en las partículas sólidas. Adicionalmente, se pueden usar estudios de nanosuspensiones a través de resonancia magnética nuclear (RMN) (por ejemplo, ensanchamiento de las líneas de cada componente de las partículas) para detectar la separación de fases en las partículas.

Generalmente, el inhibidor debe poseer una miscibilidad suficiente con la sustancia para formar partículas de fase sustancialmente única, mediante lo cual se quiere decir que el inhibidor está molecularmente dispersado en la partícula sólida o está presente en pequeños dominios de inhibidor dispersado a lo largo de la partícula sólida. Se cree que para muchas sustancias, la mezcla sustancia/inhibidor es una mezcla no ideal, mediante lo cual se quiere decir que la mezcla de los dos componentes está acompañada por un cambio de entalpía no cero.

Se proporciona una indicación de la miscibilidad sustancia/inhibidor en las partículas sólidas mediante el parámetro de interacción x para la mezcla sustancia inhibidor. El parámetro x se puede obtener de las bien conocidas teorías de Bragg-Williams, Flory-Huggins o de Disolución Regular (véanse, por ejemplo, la obra de Jönsson, B. Lindman, K. Holmberg, B. Kronberg, "Surfactants and Polymers in Solution", John Wiley & Sons, 1998 y el artículo de Neau *et al*, Pharmaceutical Research, 14, 601 1997). En una mezcla ideal χ es 0, y según la teoría de Bragg-Williams, una mezcla de dos componentes no se separará en fases siempre que χ<2. Los autores creen que en muchas partículas preparadas según la presente invención, la sustancia y el inhibidor no constituyen mezclas ideales y, por tanto, el valor de χ no es cero.

Los autores han descubierto sorprendentemente que cuando χ es < 2,5 las partículas sólidas preparadas según la invención presentan poca o ninguna maduración de Ostwald. Se cree que aquellos sistemas en los que χ es >2,5 son propensos a la separación de fases y son menos estables a la maduración de Ostwald. De manera adecuada, el valor de χ de la mezcla sustancia/inhibidor es 2 o menor, por ejemplo, de 0 a 2, preferiblemente 0,1 a 2, tal como 0,2 a 1,8.

Muchas sustancias orgánicas de molécula pequeña (PM < 1000) se encuentran disponibles en forma cristalina o pueden prepararse en forma cristalina mediante el uso de técnicas convencionales (por ejemplo, mediante recristalización en un sistema disolvente adecuado). En tales casos, el parámetro x de la mezcla sustancia e inhibidor se determina fácilmente a partir de la Ecuación I:

$$\chi = \frac{-\Delta S_m \ln[T_m/T]/R - \ln x^s_1}{(1 - x^s_1)^2}$$

Ecuación I

en la que:

ΔS_m es la entropía de fusión de la sustancia cristalina sustancialmente insoluble en agua (medida mediante el uso de una técnica convencional, tal como una medida por DSC);

T_m es el punto de fusión (K) de la sustancia cristalina sustancialmente insoluble en agua (medido mediante el uso de una técnica convencional, tal como una medida por DSC);

T es la temperatura de la dispersión (K);

R es la constante de los gases; y

X^s_1 es la solubilidad de la fracción molar de la sustancia cristalina sustancialmente insoluble en agua en el inhibidor (medida mediante técnicas convencionales para determinar la solubilidad, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente en este documento). En la ecuación anterior, T_m y ΔS_m se refieren al punto de fusión de la forma cristalina del material. En aquellos casos en que la sustancia puede existir en forma de diferentes poliformas, T_m y ΔS_m se determinan para la forma polimórfica de la sustancia que es más estable a la temperatura de la dispersión. Como se comprenderá, las medidas de ΔS_m y x^s_1 se efectúan sobre la sustancia cristalina sustancialmente insoluble en agua antes de la formación de la dispersión según la invención, posibilitándose de ese modo la selección de un inhibidor preferido para el material sustancialmente insoluble en agua efectuando medidas simples sobre el material cristalino voluminoso.

La solubilidad de la fracción molar de la sustancia cristalina sustancialmente insoluble en agua en el inhibidor (x^s_1) es simplemente el número de moles de sustancia por mol de inhibidor presente en una disolución saturada de la sustancia en el inhibidor. Como se comprenderá, la ecuación anterior se ha obtenido para un sistema de dos componentes, de una sustancia y un inhibidor. En aquellos sistemas en los que el inhibidor contiene más de un compuesto (por ejemplo, en el caso de un triglicérido de cadena media que comprende una mezcla de triglicéridos, tales como Miglyol 812N, o cuando se usa una mezcla de inhibidores) es suficiente calcular x^s_1 en términos de la "molaridad aparente" de la mezcla de inhibidores. La molaridad aparente de tal mezcla se calcula para una mezcla de n componentes del inhibidor como:

$$\text{Molaridad Aparente} = (\text{Masa de 1 litro de mezcla de inhibidores}) * [(a/PMa + b/PMb + ... + n/PMn)]$$

donde:

a, b ... n son la fracción en peso de cada componente en la mezcla de inhibidor (por ejemplo, para el componente a, esto es % p/p componente a/100; y

Mwa...Mwn es el peso molecular de cada componente a...n en la mezcla.

X^s_1 se calcula entonces como:

$$X^s_1 = \frac{\text{Solubilidad molar de la sustancia cristalina en la mezcla de inhibidores (mol/L)}}{\text{Molaridad aparente de la mezcla de inhibidores (mol/L)}}$$

Cuando el inhibidor es sólido a la temperatura a la que se prepara la dispersión, la solubilidad de la fracción molar, x^s_1, se puede estimar midiendo la solubilidad de la fracción molar a una serie de temperaturas por encima del punto de fusión del inhibidor y extrapolando la solubilidad hacia atrás hasta la temperatura deseada. Sin embargo, como se

ha mencionado anteriormente en este documento, se prefiere que el inhibidor sea líquido a la temperatura a la que se prepara la dispersión. Este hecho es ventajoso porque, entre otras cosas, el uso de un inhibidor líquido posibilita que el valor de x^s_1 se mida directamente.

En ciertos casos, puede no ser posible obtener el material sustancialmente insoluble en agua en forma cristalina. En tales casos, los inhibidores preferidos son aquéllos que son lo suficientemente miscibles con el material sustancialmente insoluble en agua para formar una mezcla de fase sustancialmente única cuando se mezclan en la razón requerida sustancia:inhibidor. La miscibilidad del inhibidor en el material sustancialmente insoluble en agua se puede determinar mediante el uso de experimentos de rutina. Por ejemplo, la sustancia y el inhibidor se pueden disolver en un disolvente orgánico adecuado, removiendo a continuación el disolvente para dar lugar a una mezcla de la sustancia y el inhibidor. La mezcla resultante se puede entonces caracterizar mediante el uso de una técnica de rutina, tal como una caracterización por DSC, para determinar si la mezcla es o no un sistema de fase única. Este método empírico posibilita la determinación de inhibidores preferidos para una sustancia particular a ser seleccionada y proporcionará partículas sólidas de fase sustancialmente única en la dispersión preparada según la presente invención.

En una forma de realización adicional de la presente invención, se puede aumentar la miscibilidad de la sustancia y el inhibidor mediante la adición de un coinhibidor adecuado a la primera disolución del presente procedimiento. La presencia del coinhibidor aumenta la miscibilidad de la sustancia y la mezcla de inhibidores, reduciendo así el valor de x y reduciendo o impidiendo adicionalmente la maduración de Ostwald. Los coinhibidores adecuados incluyen un inhibidor como los definidos anteriormente en este documento, preferiblemente un inhibidor seleccionado de las clases (i) a (v) enumeradas anteriormente en este documento. En una forma de realización preferida, cuando el inhibidor es un triglicérido de cadena media que contiene grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono (o una mezcla de tales triglicéridos, tal como Miglyol 812N), un coinhibidor preferido es un alcohol alifático de cadena larga que contiene 6 o más átomos de carbono (preferiblemente de 6 a 14 átomos de carbono), por ejemplo, 1-hexanol o más preferiblemente 1-decanol. La razón en peso de inhibidor:coinhibidor se selecciona para dar el valor de χ deseado de la mezcla sustancia/inhibidor/coinhibidor y puede variarse sobre límites amplios, por ejemplo, de 10:1 a 1:10, tal como aproximadamente 1:1. Los valores preferidos de x son como se ha indicado anteriormente en este documento. El inhibidor de la presente invención no es un fosfolípido. Tales lípidos tienen un fósforo hidrófilo que contiene grupos de "cabeza" y uno o más grupos lipófilos de "cola". Tales fosfolípidos son capaces de formar bicapas lipídicas y presentan efectos superficie-activos. Los ejemplos de fosfolípidos excluidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los fosfolípidos descritos en la patente de EE.UU. nº 5.100.591.

Disolvente Orgánico Miscible con Agua

El disolvente orgánico miscible con agua de la primera fase es preferiblemente miscible con agua en todas las proporciones. El disolvente orgánico miscible con agua debe también ser disolvente tanto para la sustancia sustancialmente insoluble en agua como para el inhibidor. El disolvente orgánico miscible con agua se selecciona de manera que el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua poseen cada uno una solubilidad suficiente en el disolvente orgánico miscible con agua, para permitir la formación de un precipitado de la sustancia sustancialmente insoluble en agua cuando la primera disolución se combina con la fase acuosa. De manera adecuada, el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua poseen cada uno una solubilidad de 10 mg/mL o mayor en el disolvente orgánico miscible con agua.

Generalmente, se prefiere que la concentración de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el disolvente orgánico miscible con agua sea tan alta como sea posible para contribuir a una precipitación eficiente. La concentración superior de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el disolvente orgánico miscible con agua se determina mediante la solubilidad de la sustancia en el disolvente. Sin embargo, los autores han comprobado que puede usarse una amplia gama de concentraciones en el presente procedimiento. Típicamente, es suficiente una concentración de sustancia sustancialmente insoluble en agua de 1% en peso o mayor en el disolvente orgánico.

El inhibidor y/o la sustancia sustancialmente insoluble en agua deben estar completamente disueltos en el disolvente orgánico miscible con agua. La presencia de partículas del inhibidor y/o de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en la primera disolución puede resultar en un pobre control de la distribución del tamaño de partícula en la dispersión.

Si es necesario, se puede aumentar la solubilidad del inhibidor y/o de la sustancia sustancialmente insoluble en agua en el disolvente orgánico miscible con agua mediante el calentamiento de una mezcla del inhibidor, la sustancia sustancialmente insoluble en agua y el disolvente orgánico miscible con agua, con objeto de proporcionar una disolución. La disolución se mantiene entonces a temperatura elevada hasta combinarla en el procedimiento con la fase acuosa.

Como se comprenderá, la selección del disolvente orgánico miscible con agua será dependiente de la naturaleza de la sustancia sustancialmente insoluble en agua. Cuando la sustancia sustancialmente insoluble en agua es un compuesto orgánico, el disolvente orgánico miscible con agua debe tener una constante dieléctrica lo suficientemente baja para ser capaz de disolver la sustancia sustancialmente insoluble en agua y el inhibidor. Los disolventes miscibles con agua adecuados para disolver una sustancia orgánica sustancialmente insoluble en agua incluyen un alcohol miscible con agua, por ejemplo, metanol, etanol, n-propil alcohol, isopropil alcohol, terc-butil alcohol, etilenglicol o propilenglicol;

dimetilsulfóxido; dimetilformamida; un éter miscible con agua, por ejemplo, tetrahidrofurano; un nitrilo miscible con agua, por ejemplo, acetonitrilo; una cetona miscible con agua, por ejemplo, acetona o metil etil cetona; una amida, por ejemplo, dimetilacetamida, o una mezcla de dos o más de los disolventes orgánicos miscibles con agua anteriormente mencionados. Un disolvente orgánico miscible con agua preferido es la dimetilacetamida (DMA).

Precipitación

En el presente proceso, la primera disolución y la fase acuosa se pueden combinar mediante la adición de la primera disolución a la fase acuosa. Alternativamente, se puede añadir la fase acuosa a la primera disolución. Durante la combinación de la primera disolución y la fase acuosa se controlan las condiciones para dar lugar a partículas sólidas precipitadas del tamaño de partícula requerido. El tamaño de partícula resultante de la combinación de la primera disolución y la fase acuosa está determinado por un número de factores, que incluye la velocidad de agitación durante la combinación de la primera disolución y la fase acuosa, la temperatura durante la combinación y la velocidad a la que la combinación tiene lugar. Como será evidente, durante la combinación se usa fase acuosa suficiente para extraer disolvente orgánico miscible con agua suficiente de la primera disolución para causar la precipitación de las partículas sólidas de la primera disolución.

Las condiciones adecuadas para la adición de la fase acuosa a la primera disolución para la formación de partículas submicrónicas están descritas en la patente de EE.UU. nº 4.826.689, según la cual se inyecta una fase acuosa en una fase en agitación que contiene la sustancia disuelta en un disolvente orgánico. Las velocidades de adición adecuadas son típicamente de 100 mL/min a 1000 mL/min por 50 mL de la primera disolución. Una temperatura adecuada para la adición es de 0º a 100ºC, más preferiblemente de 5º a 50ºC.

La adición de la fase acuosa a la primera disolución se puede efectuar por medio de un número de técnicas, por ejemplo, mediante la inyección de la fase acuosa directamente en la primera disolución (por ejemplo, vía jeringa) o mediante la adición de la fase acuosa gota a gota en la primera disolución. Para producción a mayor escala, se puede añadir la fase acuosa a la primera disolución usando un mezclador de flujo. Preferiblemente, la primera disolución se agita durante la adición de la fase acuosa mediante, por ejemplo, agitación mecánica a una velocidad preferiblemente suficiente para inducir un alto grado de turbulencia en la primera disolución y en consecuencia una muy rápida precipitación y distribución de partículas en el medio líquido de la dispersión. Alternativamente, la primera disolución se puede agitar por sonicación en baño ultrasónico.

Cuando se añade la primera disolución a la fase acuosa, la fase acuosa se agita preferiblemente como se ha descrito anteriormente, aumentando así la extracción del disolvente miscible con agua de la primera disolución para dar lugar a pequeñas partículas y a una buena dispersión de las partículas en el medio líquido. Velocidades y métodos de adición adecuados, temperatura y grado de agitación son análogos a los descritos anteriormente para la adición de la fase acuosa en la primera disolución.

Algunas partículas precipitarán y formarán una dispersión uniforme sin necesidad de un estabilizante en la fase acuosa. Sin embargo, los autores han encontrado que muchas partículas tienden a agregarse durante la precipitación a menos que se encuentre presente en la fase acuosa un estabilizante.

Los estabilizantes adecuados para la prevención de la agregación de partículas en dispersiones son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los estabilizantes adecuados incluyen dispersantes y agentes tensioactivos (que pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos) o una combinación de los mismos. Los dispersantes adecuados incluyen un dispersante polimérico, por ejemplo, una poli(vinilpirrolidona), un alcohol polivinílico o un derivado de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, etilhidroxietil celulosa o carboximetil celulosa. Los agentes tensioactivos aniónicos adecuados incluyen alquil y aril sulfonatos, sulfatos o carboxilatos, tales como alquil y aril sulfonato o sulfato de un metal alcalino, por ejemplo, dodecil sulfato de sodio. Los agentes tensioactivos catiónicos adecuados incluyen compuestos de amonio cuaternario y aminas grasas. Los agentes tensioactivos no iónicos adecuados incluyen monoésteres de sorbitán que pueden contener o no un residuo de poli(oxietileno), éteres formados entre alcoholes grasos y poli(oxitilenglicoles), polioxietilen-polipropilen glicoles, aceite de ricino etoxilado (por ejemplo, Cremophor EL), aceite de ricino etoxilado hidrogenado y ácido 12OH-esteárico (por ejemplo, Solutol HS15). La fase acuosa puede contener un único estabilizante o una mezcla de dos o más estabilizantes. En una forma de realización preferida, la fase acuosa contiene un dispersante polimérico y un agente tensioactivo (preferiblemente un agente tensioactivo aniónico), por ejemplo, una poli(vinilpirrolidona) y dodecil sulfato de sodio. En los casos en que el material sustancialmente insoluble en agua es un compuesto farmacológicamente activo, se prefiere que el estabilizante sea un material farmacéuticamente aceptable.

Generalmente, la fase acuosa contendrá de 0,01% a 1% en peso, preferiblemente de 0,05% a 0,5% en peso y especialmente de 0,1% a 0,2% en peso de estabilizante. Los autores han descubierto que las dispersiones preparadas según el presente procedimiento requieren niveles más bajos de estabilizantes (tales como agentes tensioactivos) en comparación con los procesos de precipitación que no hacen uso de un inhibidor.

Opcionalmente, se puede añadir un estabilizante adicional a la dispersión después de la precipitación de las partículas en la fase acuosa, con objeto de proporcionar una inhibición adicional de la agregación de partículas en la dispersión.

La combinación de la primera disolución y la fase acuosa en el procedimiento según la presente invención resulta en una precipitación muy rápida, sustancialmente instantánea, de las partículas del inhibidor y del material sustancialmente insoluble en agua para dar lugar a partículas del tamaño deseado con una distribución estrecha de tamaño de partícula. La precipitación evita la necesidad de formar una emulsión previamente a la extracción del disolvente orgánico miscible con agua, simplificando así considerablemente la preparación de la dispersión de partículas sólidas en comparación con los procesos basados en emulsión.

Opcionalmente, el disolvente orgánico miscible con agua se puede remover de la dispersión después de la precipitación. Los métodos adecuados para remover el disolvente orgánico miscible con agua incluyen evaporación, por ejemplo, mediante calentamiento a vacío de la dispersión, ósmosis inversa, diálisis, ultrafiltración o filtración de flujo transversal. Después de la precipitación de las partículas, la dispersión se puede concentrar removiendo el exceso de agua de la dispersión, por ejemplo, mediante evaporación, secado por pulverización o liofilización.

Opcionalmente, pueden añadirse a la dispersión componentes adicionales, por ejemplo, agentes modificadores de la viscosidad, tampones, agentes de enmascaramiento de sabor, antioxidantes, preservantes o colorantes. Los componentes adicionales se pueden añadir antes o, más preferiblemente, después de la precipitación de las partículas.

Según una forma de realización adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas de una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, en un medio acuoso, que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende el compuesto de Fórmula I sustancialmente insoluble en agua, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa sustancialmente insoluble en agua; y opcionalmente, remover el disolvente orgánico miscible con agua.

En los casos en que el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia farmacológicamente activa, dicho inhibidor se selecciona de uno o más entre:

(i) un mono-, di- o (más preferiblemente) un tri-glicérido de un ácido graso;

(ii) un mono- o (preferiblemente) di-éster de un ácido graso y un diol-C_{2-10};

(iii) un éster de ácido graso de un alcanol o un cicloalcanol;

(iv) una cera;

(v) un alcohol alifático de cadena larga (que contiene preferiblemente 6 o más átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 12 átomos de carbono); y

(vi) un aceite vegetal hidrogenado.

Esta forma de realización de la presente invención proporciona dispersiones estables de partículas de una sustancia sólida sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, en un medio acuoso. Las dispersiones preparadas según esta forma de realización presentan poco o ningún crecimiento de tamaño de partícula durante el almacenamiento (resultante de la maduración de Ostwald).

En esta forma de realización, se prefiere que la miscibilidad de la sustancia sustancialmente insoluble en agua y del inhibidor sean suficientes para dar lugar a partículas sólidas de fase única en la dispersión; más preferiblemente, la mezcla inhibidor/sustancia posee un valor de $x < 2{,}5$, más preferiblemente 2 o menor, por ejemplo, de 0 a 2, preferiblemente de 0,1 a 2, donde el valor de x es como se ha definido anteriormente en este documento.

En esta forma de realización, el inhibidor es preferiblemente un triglicérido de cadena media (MCT) que contiene grupos acilo con 8 a 12 (más preferiblemente 8 a 10) átomos de carbono o bien una mezcla de los anteriores, por ejemplo, Miglyol 812N. La miscibilidad del inhibidor con la sustancia se puede aumentar mediante el uso de un coinhibidor, como se ha descrito anteriormente en este documento. Por ejemplo, un inhibidor/coinhibidor adecuado en esta forma de realización comprende un triglicérido de cadena media (MCT) como se ha definido anteriormente y un alcohol alifático de cadena larga que tiene 6 a 12 (más preferiblemente 8 a 12, por ejemplo, 10) átomos de carbono, o una mezcla que comprende dos o más de tales inhibidores (por ejemplo, 1-hexanol o (más preferiblemente) 1-decanol). Un inhibidor/coinhibidor preferido para uso en esta forma de realización es una mezcla de Miglyol 812N y 1-decanol.

Si es necesario, las partículas presentes en la dispersión preparada según la presente invención se pueden aislar del medio acuoso después de la precipitación (o de la remoción del disolvente orgánico miscible con agua, si se ha usado el mismo). Las partículas se pueden separar mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, centrifugación,

ósmosis inversa, filtración a través de membranas, liofilización o secado por pulverización. El aislamiento de las partículas es útil cuando las partículas comprenden un compuesto farmacológicamente activo sustancialmente insoluble en agua de Fórmula I, dado que esto permite lavar las partículas y volverlas a suspender en un medio acuoso estéril, para dar lugar a una suspensión adecuada para administración a un mamífero de sangre caliente (especialmente seres humanos), por ejemplo, por administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa).

En esta forma de realización, se puede añadir un agente a la suspensión antes de aislar las partículas, con objeto de impedir la aglomeración de las partículas sólidas durante el aislamiento (por ejemplo, mediante secado por pulverización o liofilización). Los agentes adecuados incluyen, por ejemplo, un azúcar, tal como manitol. El aislamiento de las partículas de la suspensión es también útil cuando se desea almacenar las partículas en forma de polvo. El polvo puede entonces volverse a suspender en un medio acuoso antes de su uso. Esto es particularmente útil cuando la sustancia sustancialmente insoluble en agua es un compuesto de Fórmula I farmacológicamente activo. Las partículas de la sustancia aisladas pueden entonces almacenarse en forma de polvo en, por ejemplo, un vial, y subsiguientemente volverse a suspender en un medio líquido adecuado para su administración a un paciente, como se ha descrito anteriormente.

Alternativamente, las partículas aisladas se pueden usar para preparar formulaciones sólidas, por ejemplo, mediante mezcla de las partículas con excipientes/vehículos adecuados y granulación o compresión de la mezcla resultante para formar comprimidos o gránulos adecuados para administración oral. Alternativamente, las partículas se pueden suspender, dispersar o encapsular en un sistema matriz adecuado, por ejemplo, una matriz polimérica biocompatible, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) o polilactida/polímero glicoide, para dar lugar a una formulación de liberación controlada o sostenida.

En otra forma de realización de la presente invención, el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones asépticas, proporcionando así directamente una dispersión estéril que se puede administrar a un mamífero de sangre caliente, como se ha descrito anteriormente, sin necesidad de etapas adicionales de purificación o esterilización. Alternativamente, la dispersión se puede filtrar de modo estéril después de la precipitación y remoción opcional del disolvente orgánico miscible con agua, para llevar a la formación de una suspensión estéril.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una dispersión acuosa estable que comprende una fase acuosa continua en la que se encuentran dispersadas partículas sólidas que comprenden un inhibidor y una sustancia sustancialmente insoluble en agua que es un compuesto de Fórmula I, en la que dicha dispersión es obtenible mediante el procedimiento según la presente invención; y en la que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

La dispersión según este aspecto de la presente invención presenta poco o ningún crecimiento de partículas intermediado por maduración de Ostwald durante el almacenamiento (es decir, la dispersión es una dispersión estable, como se ha definido anteriormente en relación con el primer aspecto de la invención).

Las partículas poseen preferiblemente un diámetro medio menor que 1 μm y más preferiblemente menor que 500 nm. Se prefiere especialmente que las partículas en la dispersión tengan un tamaño medio de partícula de 10 a 500 nm, más especialmente de 50 a 300 nm y todavía más especialmente de 100 a 200 nm.

La fracción en peso del inhibidor en las partículas es preferiblemente menor que 0,5, más preferiblemente 0,3 o menor, por ejemplo, 0,05 a 0,3, preferiblemente de 0,06 a 0,25.

Se prefiere que la miscibilidad del material sustancialmente insoluble en agua y del inhibidor sean suficientes para dar lugar a partículas sólidas de fase sustancialmente única; más preferiblemente, la mezcla inhibidor/sustancia posee un valor de $\chi < 2{,}5$, más preferiblemente 2 o menor, por ejemplo, de 0 a 2, preferiblemente de 0,1 a 2, donde el significado de χ es como se ha definido anteriormente en este documento.

Las partículas pueden contener un único compuesto de Fórmula I o dos o más de tales sustancias. Las partículas pueden contener un único inhibidor o una combinación de un inhibidor y uno o más coinhibidores, como se ha descrito anteriormente en este documento.

Las dispersiones según la presente invención se pueden administrar a un mamífero de sangre caliente (especialmente seres humanos), por ejemplo, por administración oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa). En una forma de realización alternativa, la dispersión se puede usar como líquido de granulación en un proceso de granulación por vía húmeda, con objeto de preparar gránulos que comprenden el material farmacológicamente activo sustancialmente insoluble en agua y uno o más excipientes (opcionalmente, después de la primera concentración de la dispersión por remoción del medio acuoso en exceso). Los gránulos resultantes pueden entonces usarse directamente, por ejemplo, en el relleno de cápsulas para proporcionar una dosificación unitaria que contiene los gránulos. Alternativamente, los

gránulos se pueden mezclar opcionalmente con excipientes adicionales, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc. y comprimir en comprimidos adecuados para administración oral. Si se requiere, el comprimido se puede revestir, con objeto de proporcionar un control sobre las propiedades de liberación del comprimido o para su protección contra la degradación, por ejemplo, por exposición a la luz y/o la humedad. Las técnicas de granulación por vía húmeda y los excipientes adecuados para uso en formulaciones de comprimidos son muy conocidos en la técnica.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, obtenible mediante el procedimiento según la presente invención, en la que la sustancia y el inhibidor son como se ha definido anteriormente en este documento en relación con el primer aspecto de la presente invención.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, obtenible mediante el procedimiento según la presente invención, para uso como medicamento. Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables en asociación con una partícula sólida que comprende un inhibidor y una sustancia farmacológicamente activa sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, obtenible mediante el procedimiento según la presente invención.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados son excipientes muy conocidos usados en la preparación de formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, rellenos, aglutinantes, lubricantes, disgregantes y/o excipientes controladores/modificadores de liberación.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua en un medio acuso, que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua, para dar lugar a una dispersión de las partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua en un medio acuoso; y

opcionalmente, remover de la dispersión el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

Los inhibidores preferidos y las sustancias sustancialmente insolubles en agua para uso en esta forma de realización son como se ha definido anteriormente en este documento en relación con el primer aspecto de la presente invención.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un inhibidor para impedir o inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua en un medio acuso, en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

Los inhibidores preferidos y las sustancias sustancialmente insolubles en agua para uso en esta forma de realización son como se ha definido anteriormente en este documento en relación con el primer aspecto de la presente invención.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, en los que todas las partes son partes en peso a menos que se especifique de otra manera. Los tamaños de partícula se han acotado como el tamaño de partícula promediado por intensidad determinado por dispersión dinámica de luz en un Coulter N4MD.

Propiedades farmacológicas

Las dispersiones y partículas de la presente invención son útiles para el tratamiento de la obesidad, trastornos psiquiátricos, tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, tales como ADHD (déficit de atención con hiperactividad), epilepsia y estados relacionados, y trastornos neurológicos, tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, Esclerosis Múltiple), síndrome de Raynaud, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y enfermedad de Alzheimer. Las dispersiones y partículas de la presente invención también son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos inmunes, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico y enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea). Las dispersiones y partículas de la presente invención son también potencialmente útiles como agentes en el tratamiento del abuso extendido, adición y/o indicaciones de reincidencia, por ejemplo, en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.) y/o en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.). Las dispersiones y partículas de la presente invención pueden también eliminar el aumento de peso que normalmente acompaña al hecho de parar de fumar.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de una dispersión de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de obesidad, trastornos psiquiátricos, tales como trastornos psicóticos, esquizofrenia, trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, tales como ADHD, epilepsia y estados relacionados, trastornos neurológicos, tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, Esclerosis Múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y Enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunes, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), y abuso extendido, adición y/o indicaciones de reincidencia, por ejemplo, en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.) y/o en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.). Todavía en un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento de obesidad, trastornos psiquiátricos, tales como trastornos psicóticos, tales como esquizofrenia y trastornos bipolares, ansiedad, trastornos ansio-depresivos, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de la memoria, trastornos obsesivo-compulsivos, anorexia, bulimia, trastornos de la atención, tales como ADHD, epilepsia y estados relacionados, trastornos neurológicos, tales como demencia, trastornos neurológicos (por ejemplo, Esclerosis Múltiple), enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y Enfermedad de Alzheimer, trastornos inmunes, cardiovasculares, reproductivos y endocrinos, choque séptico, enfermedades relacionadas con los sistemas respiratorio y gastrointestinal (por ejemplo, diarrea), y abuso extendido, adición y/o indicaciones de reincidencia, por ejemplo, en el tratamiento de dependencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.) y/o en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de drogas (nicotina, etanol, cocaína, opiatos, etc.), método que comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de un compuesto de fórmula I en forma de dispersión y/o en forma de partículas de la presente invención a un paciente que necesita del mismo. Las dispersiones y partículas de la presente invención son particularmente adecuadas para el tratamiento de la obesidad, por ejemplo, mediante la reducción del apetito y del peso corporal, mantenimiento de la reducción de peso y prevención del efecto rebote.

Ejemplo 1

5,6-bis(4-clorofenil)-N-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida [Miglyol 812 N (4:1 p/p) Dispersión]

Se preparó una disolución de 5,6-bis(4-clorofenil)-*N*-piperidin-1-ilpirazin-2-carboxamida 300 mM y 32,1 mg/mL de Miglyol 812N en dimetilacetamida (DMA). Se añadieron rápidamente 0,15 mL de esta disolución a 2,85 mL de una disolución acuosa que contenía polivinilpirrolidona (PVP) al 0,2% p/p y dodecil sulfato de sodio (SDS) 0,25 mM. La disolución acuosa se sometió a sonicación durante la adición de la disolución orgánica mediante el uso de un baño ultrasónico. Este procedimiento resultó en la precipitación de partículas con un tamaño medio de 165 nm, como se midió por dispersión dinámica de luz en un Coulter N4MD. No se observó aumento en el tamaño de partícula durante un periodo de 2 horas a una temperatura de 20ºC.

Preparación de los Compuestos de Fórmula I

Abreviaturas

DCM - diclorometano

DMF - dimetilformamida

DMAP - 4-dimetilaminopiridina

EDC - 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

TEA - trietilamina

TFA -	ácido trifluoroacético
DMSO -	dimetilsulfóxido
DEA -	Dietilamina
PCC -	Clorocromato de piridinio
DCM -	Diclorometano
t	triplete
s	singlete
d	doblete
q	cuadruplete
qvint	quintuplete
m	multiplete
br	ancho
bs	singlete ancho
dm	doblete de multipletes
bt	triplete ancho
dd	doblete de dobletes

Procedimientos Generales Experimentales

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Micromass ZQ de cuadrupolo simple o bien en un Micromass LCZ de cuadrupolo simple, ambos equipados con una interfaz de electrospray (LC-MS) asistida neumáticamente. Las medidas de RMN ^{1}H se efectuaron en un Varian Mercury 300 o en un Varian Inova 500, operando a frecuencias ^{1}H de 300 y 500 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, con $CDCl_3$ como referencia interna. La purificación se llevó a cabo en un HPLC semipreprativo con colector de fracciones accionado por masa Shimadzu QP 8000 acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple y equipado con una columna C8 de 19 x 100 mm. La fase móvil usada fue, si no se indica nada más, acetonitrilo y tampón (NH_4Ac 0,1 M:acetonitrilo 95:5).

Para aislar los isómeros se usó una columna Kromasil CN E9344 (250 x 20 mm d.i.). Como fase móvil se usó heptano:acetato de etilo:DEA 95:5:0,1 (1 mL/min). La recogida de las fracciones fue guiada por un detector UV (330 nm).

Síntesis de intermedios

Los intermedios que se dan a continuación no se encontraron disponibles comercialmente y, por tanto, se prepararon como se describe en la Preparación A, (Chem. Ber., 100, 1967, p. 555).

Preparación A

(a) *Ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico*

Se añadieron monohidrocloruro del ácido 2,3-diaminopropiónico (500 mg, 3,56 mmol) y benzoilo (890 mg, 4,23 mmol) a una disolución de hidróxido de sodio (677 mg, 16,93 mmol) en metanol (10 mL). Se añadió una porción extra de metanol (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla a una temperatura de 25ºC y se burbujeó aire a su través durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (aq, 2 M) hasta que la mezcla de reacción alcanzó un pH de 2. Se extrajo la disolución con éter dietílico. Las fases combinadas de éter dietílico se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo. MS *m/z* 277 $(M+H)^+$. El producto crudo se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional.

(b) *Ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto indicado en el título se preparó esencialmente como se ha descrito en la etapa (a) de la Preparación A, usando monohidrocloruro del ácido 2,3-diaminopropiónico (600 mg, 4,26 mmol) y 4,4'-dibromobenzoilo (1,745 g, 4,26 mmol, 90 %) como materiales de partida. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se burbujeó aire a su través durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico (aq, 2 M) hasta pH 2. Se evaporó la mezcla a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. Se extrajo la disolución con éter dietílico y las fases de éter dietílico combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron a presión reducida. El producto crudo (500 mg, 27%) se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional. MS *m/z* 435, 437, 439 $(M+H)^+$.

(c) *Ácido 5,6-di-p-tolil-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto indicado en el título se preparó como se ha descrito en la etapa (a) de la Preparación A, usando 4,4'-dimetilbenzoilo (848 mg, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se calentó, sin embargo, a reflujo durante 1 hora y se burbujeó aire a través de la mezcla de reacción durante 7 horas. Se evaporó la mezcla y el residuo se disolvió en agua. Se añadió ácido clorhídrico (aq, 2 M) hasta que se alcanzó un pH de 2. Se extrajo la disolución con éter dietílico. Las fases combinadas de éter dietílico se secaron ($MgSO_4$), filtraron y evaporaron a presión reducida. El producto crudo (918 mg, 85%) se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional. MS m/z 305 $(M+H)^+$.

(d) *Ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto indicado en el título se preparó como se ha descrito en la etapa (c) de la Preparación A, usando 4,4'-dimetoxibenzoilo (961 mg, 3,56 mmol) como material de partida. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche y se burbujeó aire a través de la mezcla durante 8 horas. El producto crudo (435 mg, 36%) se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional. MS *m/z* 335 $(M+H)^+$

(e) *Ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto indicado en el título se preparó como se ha descrito en la etapa (c) de la Preparación A, usando 4,4'-diclorobenzoilo (993 mg, 3,56 mmol). El calentamiento a reflujo durante 1 hora dio lugar directamente al producto crudo (923 mg, 75%), que se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional. MS m/z 343, 345, 347 $(M-H)^-$.

(f) *Ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico*

El compuesto indicado en el título se preparó como se ha descrito en la etapa (c) de la Preparación A, usando 2,2'-diclorobenzoilo (993 mg, 3,56 mmol). El producto crudo (895 mg, 73%) se usó en las etapas que se describen más adelante sin purificación adicional. MS *m/z* 343, 345, 347 $(M-H)^-$.

(h) *1-(4-Clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona*

Se disolvió 2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)etanona (2,7 g, 9,01 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) y se añadieron PCC recientemente preparado (3,89 g, 18,02 mmol), piridina (1,43 g, 18,02 mmol) y tamices moleculares. La mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera inerte durante toda la noche. Se enfrió la disolución a una temperatura de 25ºC, se filtró a través de sílice y se evaporó a continuación el disolvente a presión reducida. El producto crudo (1,9 g, 66%) se usó directamente en la etapa siguiente. RMN ^1H (500 MHz) δ 7,97 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, 1H).

(i) *Ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico y ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico*

Los compuestos indicados en el título se prepararon como se ha descrito en la etapa (a) de la Preparación A, usando la 1-(4-clorofenil)-2-(2,4-diclorofenil)etano-1,2-diona (1,85 g; 5,90 mmol) de la etapa (g) de la Preparación A y monocloruro del ácido 2,3-diaminopropiónico (0,61 g, 5,90 mmol) como materiales de partida. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y a continuación se trató directamente. El producto crudo se dejó en reposo toda la noche para aromatizar. La cromatografía flash (SiO_2, DCM:metanol 10:1, ácido acético al 1%) proporcionó la mezcla de isómeros (0,2 g, 10%). MS m/z 377, 379, 381 $(M-H)^-$.

Ejemplo 1

N-(1-piperidinil)5,6-difenil-2-pirazincarboxamida

Se disolvió el ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (500 mg, 1,81 mmol) de la Preparación A, etapa (a), en DCM (4 mL) y DMF (150 μL). Se añadieron DMAP (22 mg, 0,18 mmol) y 1-aminopiperidina (218 mg, 2,17 mmol) y se enfrió la disolución a una temperatura de 0ºC. Se añadió gota a gota una pasta fluida de EDC (1,99 mmol en 2mL de DCM y 100 μL de DMF). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 25ºC. Después de 17 horas, se añadieron 1-aminopiperidina (40 mg, 0,40 mmol) y EDC (76 mg, 0,40 mmol) adicionales, agitándose la mezcla durante un tiempo adicional de 3 horas. El crudo se diluyó con DCM (5mL) y se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó. El compuesto indicado en el subtítulo (160 mg, 25%) se obtuvo por cromatografía flash (SiO_2, acetato de etilo:hexano 2:1) como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 10H), 2,94 (t, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,50 (m, 2H).

MS *m/z* 359 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

N-(1-piperidinil)5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida

Se añadieron DMAP (0,025 mmol, en 500 μL de DCM), 1-aminopiperidina (0,25 mmol, en 1100 μL de DCM) y EDC (0,27 mmol, en 1100 μL de DCM enfriado a 8ºC) al ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico (108 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (b). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 25ºC durante 20 h, se lavó a continuación con disolución saturada de $NaHCO_3$ y se secó ($MgSO_4$), filtró y evaporó. Una HPLC semipreparativa (TEA al 0,01% en la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el subtítulo (6,7 mg, 5,4%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 2,94 (t, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 2H). MS m/z 515, 517, 519 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (c), del modo descrito en el Ejemplo 2, para dar lugar al compuesto indicado en el título (27 mg, 28%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,35 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,38 (d, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 2,92 (t, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,86-1,75 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 2H).

MS m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (84 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (d), del modo descrito en el Ejemplo 2, para dar lugar al compuesto indicado en el título (20 mg, 19%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,31 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,93 (t, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,54-1,45 (m,2H). MS *m/z* 419 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (e), del modo descrito en el Ejemplo 2, para dar lugar al compuesto indicado en el subtítulo (16 mg, 15%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,40 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 8H), 2,94 (t, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,54 -1.45 (m, 2H).

MS *m/z* 427, 429, 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (f), del modo descrito en el Ejemplo 2, para dar lugar al compuesto indicado en el subtítulo (6 mg, 6%). RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,52 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,44-7,17 (d, 8H), 2,94-2.88 (t, 4H), 1,85-1.70 (m, 4H), 1,52-1.44 (m, 2H). MS *m/z* 427, 429, 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo 7

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida

Se hizo reaccionar el ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (70 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (a), esencialmente del modo descrito en el ejemplo 2, si bien con ciclohexilamina (0,25 mmol, en 1 mL de DCM), DMAP (0,025 mmol, in 0,5 mL de DCM), EDC (0,28 mmol, en 1 mL de DCM, y enfriado a una temperatura de 8ºC) y DMF (100 μL). Una HPLC semipreparativa (TFA al 0,15%/agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el subtítulo (7 mg, 8%) después de lavar con disolución de Na_2CO_3.

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,49-7,28 (m, 10H), 4,12-3,97 (m, 1H), 2,13-1,23 (m, 10H).

MS m/z 358 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida

El ácido 5,6-bis-(4-bromofenil)-pirazin-2-carboxílico (109 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (b), se usó del modo descrito en el ejemplo 7. Una HPLC semipreparativa (TFA al 0,15%/agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el subtítulo (7 mg, 8%) después de lavar con disolución de Na_2CO_3.

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,11-3,96 (m, 1H), 2,12-1,20 (m, 10H).

MS m/z 514, 516, 518 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

El ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (c), se usó del modo descrito en el ejemplo 7. Una HPLC semipreparativa (TEA al 0,01% en la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el subtítulo (4 mg, 4%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,36 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (d, 4H), 7,18 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,09-1,20 (m, 10H).

MS *m/z* 386 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (76 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (d), esencialmente del modo descrito en el Ejemplo 7, si bien la mezcla de reacción se agitó primero durante toda la noche, se añadió a continuación más ciclohexilamina (25 mg, 0,25 mmol) y se agitó la mezcla durante un tiempo adicional de dos días antes de su tratamiento. Una HPLC semipreparativa (TFA al 0,15% en la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el título (12 mg, 11%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,32 (s, 1H), 7,76 (d,1H), 7,47 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,09-1,17 (m, 10H).

MS *m/z* 418 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(4-clorofenil)pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (e), del modo descrito en el Ejemplo 10, para dar lugar al compuesto indicado en el título (7 mg, 8%) después de lavar con disolución de Na_2CO_3.

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,41 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 8H), 4,10-3,97 (m, 1H), 2,10-1,18 (m, 10H).

MS m/z 426, 428, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (86 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (f), del modo descrito en el Ejemplo 10, para dar lugar al compuesto indicado en el título (14 mg, 13%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,51 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41-7,18 (m, 8H), 4,10-3,97 (m, 1H), 2,07-1,14(m, 10H).

MS m/z 426, 428, 430 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13

N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida

Se añadieron DMAP (0,025 mmol, en 0,5 mL de DCM), anilina (0,25 mmol, en 1 mL de DCM), EDC (0,28 mmol, en 1 mL de DCM, enfriado a 8ºC) y DMF (100 μL) al ácido 5,6-difenil-pirazin-2-carboxílico (70 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (a). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 25ºC durante toda la noche, tratándose a continuación como se ha descrito en el Ejemplo 2. Una HPLC semipreparativa (TFA al 0,15%/agua:acetonitrilo 95:5 en vez de la fase tamponada) dio lugar al compuesto indicado en el título (27 mg, 30%) después de lavar con disolución de Na_2CO_3.

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,75 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,55-7,32 (m, 12H), 7,20 (t, 1H).

MS m/z 352 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-di-*p*-tolil-pirazin-2-carboxílico (77 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (c), del modo descrito en el Ejemplo 13, para dar lugar al compuesto indicado en el subtítulo (28 mg, 29%).

RMN ^{1}H (500 MHz) δ 9,78 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,47-7,43 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

MS *m/z* 380 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis(4-metoxifenil)-pirazin-2-carboxílico (85 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (d), del modo descrito en el Ejemplo 13, para dar lugar al compuesto indicado en el título (33 mg, 32%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,74 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,50 (d, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

MS *m/z* 412 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se usó el ácido 5,6-bis(4-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (87 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (e), del modo descrito en el Ejemplo 13, para dar lugar al compuesto indicado en el subtítulo (6 mg, 6%).

RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,66 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,48-7,35 (m, 10H), 7,21 (t, 1H).

MS *m/z* 420, 422, 424 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida

Se trató el ácido 5,6-bis-(2-clorofenil)-pirazin-2-carboxílico (87 mg, 0,25 mmol) de la Preparación A, etapa (f), del modo descrito en el Ejemplo 13, para dar lugar al compuesto indicado en el título (27 mg, 25%). RMN ^{1}H (500 MHz) δ 9,73 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,81(d, 2H), 7,46-7,22 (m, 11H).

MS m/z 420, 422, 424 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

Piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico y piperidin-1-ilamida del ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico

Se calentó a reflujo en tolueno (2 mL) durante 3 horas la mezcla del ácido 5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil) pirazin-2-carboxílico y del ácido 6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)pirazin-2-carboxílico (78 mg, 0,205 mmol) de la Preparación A, etapa (i), y cloruro de tionilo (147 mg, 1,23 mmol). Se evaporaron a presión reducida el disolvente y los reactivos, y se disolvieron los intermedios en DCM (1 mL). TEA (42 mg, 0,41 mmol) y 1-aminopiperidina (21 mg, 0,205 mmol) se disolvieron en DCM (1 mL) y se añadieron a la disolución anterior. Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de 25ºC durante toda la noche y se evaporó seguidamente a presión reducida. Una cromatografía flash (SiO_2, heptano:acetato de etilo 1:1) dio lugar a una mezcla de los compuestos indicados en el título (45 mg, 47%, razón de isómeros 0,5:1). RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 3,02-2,84 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,57-1,41 (m, 2H) y 9,42 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 3,02-2,84 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,57-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 18(a)

N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida

El compuesto indicado en el título se aisló de la mezcla preparada en el Ejemplo 18 (35 mg) mediante cromatografía preparativa (9 mg, 26%). RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 7H), 2,89 (t, 4H), 1,78 (p, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 18(b)

N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida

El compuesto indicado en el título se aisló de la mezcla preparada en el Ejemplo 18 (35 mg) mediante cromatografía preparativa (11 mg, 31%). RMN ^{1}H (300 MHz) δ 9,42 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 7H), 2,93 (t, 4H), 1,80 (p, 4H), 1,54-1,43 (m, 2H).

Actividad farmacológica

Los compuestos de Fórmula I son activos contra el producto receptor del gen CB 1. La afinidad de los compuestos de la invención por los receptores centrales de cannabinoides es demostrable por los métodos descritos en el artículo de Devane *et al*., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605 o los descritos en los documentos WO01/70700 ó EP 656354. Alternativamente, el ensayo se puede efectuar como sigue.

Se suspendieron 10 μg de membranas preparadas a partir de células transfectadas de manera estable con el gen CB 1 en 200 μL de NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, HEPES 50 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, BSA al 0,1% y GDP 100 μM. Se añadió una concentración de agonista EC80 (CP55940), la concentración requerida del compuesto de

ensayo y [^{35}S]-GTPγS 0,1 μCi. Se dejó seguir la reacción a una temperatura de 30ºC durante 45 min. A continuación, se transfirieron las muestras a filtros GF/B mediante el uso de un recolector de células y se lavaron con tampón de lavado (Tris 50 mM (pH 7,4), $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM). Seguidamente, se cubrieron los filtros con agente de centelleo y se efectuó el recuento de la cantidad de [^{35}S]-GTPγS retenida por el filtro.

La actividad se mide en ausencia de todos los ligandos (actividad mínima) o en presencia de una concentración EC80 de CP55940 (actividad máxima). Estas actividades se establecen como 0% y 100% respectivamente. A varias concentraciones de ligando nuevo, se calcula la actividad como porcentaje de la actividad máxima y se representa gráficamente. Se ajustan los datos usando la ecuación y=A+((B-A)/1+((C/x) ÙD)) y se determina el valor de IC50 como la concentración requerida para dar lugar a la mitad de la inhibición máxima de GTPγS enlazante bajo las condiciones utilizadas.

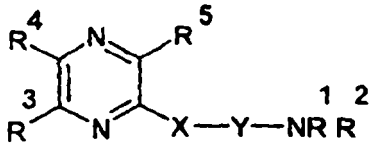
Los compuestos de Fórmula I son activos al receptor CB1 (IC50 < 1 micromolar). Los compuestos de mayor preferencia tienen un IC50 < 200 nanomolar.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas en un medio acuoso que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia sustancialmente insoluble en agua

que es un compuesto de Fórmula I



I

y sus sales, solvatos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables, en la que

R^1 y R^2 representan independientemente:

un grupo alquilo-C_{1-6};

un grupo (amino)alquilo-C_{1-4}- en el que el grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3};

un grupo carbocíclico-C_{3-15} no aromático opcionalmente sustituido;

un grupo (cicloalquil-C_{3-12})alquilo-C_{1-3};

un grupo -$(CH_2)_r$(fenil)$_s$ en el que r es 0, 1, 2, 3 ó 4, s es 1 cuando r es 0 a no ser que s es 1 ó 2 y los grupos fenilo están opcional e independientemente sustituidos por uno, dos o tres grupos representados por Z;

naftilo;

antracenilo;

un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de los siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional, de manera que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3}, hidroxi o bencilo; 1-adamantilinetilo;

un grupo -$(CH_2)_t$ Het en el que t es 0, 1, 2, 3 ó 4, y la cadena alquilénica está opcionalmente sustituida por uno o más grupos alquilo-C_{1-3} y Het representa un heterociclo aromático opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados entre un grupo alquilo-C_{1-5}, un grupo alcoxi-C_{1-5} o un grupo halo;

o R^1 representa H y R^2 es como se ha definido anteriormente;

o bien, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados representan un grupo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente uno de los átomos siguientes: oxígeno, azufre o un nitrógeno adicional; de manera que el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo-C_{1-3}, hidroxi o bencilo;

X es CO ó SO_2;

Y está ausente o representa un NH opcionalmente sustituido por un grupo alquilo-C_{1-3};

R^3 y R^4 representan independientemente un grupo fenilo, tienilo o piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos representados por Z;

Z representa un grupo alquilo-C_{1-3}, un grupo alcoxi-C_{1-3}, hidroxi, halo, trifluorometilo, trifluorometiltio, trifluorometoxi, trifluorometilsulfonilo, nitro, amino, mono o di alquil-C_{1-3}amino, mono o di alquil-C_{1-3}amido, alquil-C_{1-3}sulfonilo, alcoxi-C_{1-3}carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di alquil-C_{1-3} carbamoilo, sulfamoilo y acetilo; y

R^5 es H, un grupo alquilo-C_{1-3}, un grupo alcoxi-C_{1-3}metilo, trifluorometilo, un grupo hidroxialquilo-C_{1-3}, alcoxi-C_{1-3}carbonilo, carboxi, ciano, carbamoilo, mono o di alquil-C_{1-3}carbamoilo, acetilo o hidrazinocarbonilo de fórmula -$CONHNR^aR^b$ en la que R^a y R^b son respectivamente como se ha definido previamente para R^1 y R^2;

un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y opcionalmente, remover el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el inhibidor es una mezcla de triglicéridos obtenible por esterificación del glicerol con una mezcla de ácidos grasos de cadena media.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el inhibidor es una mezcla de triglicéridos que contienen grupos acilo con 8 a 12 átomos de carbono.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor comprende adicionalmente un coinhibidor seleccionado entre alcoholes alifáticos de cadena larga que contienen 6 o más átomos de carbono.

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el inhibidor es suficientemente miscible con el material sustancialmente insoluble en agua para formar partículas sólidas en la dispersión que comprenden una mezcla en fase sustancialmente única de la sustancia y el inhibidor.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la miscibilidad del inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua es suficiente para dar un parámetro de interacción x menor que 2,5.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la fase acuosa contiene un estabilizante.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el estabilizante comprende un dispersante polimérico y un agente tensioactivo.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de una dispersión estable de partículas sólidas de una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, en un medio acuoso, que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende la sustancia sustancialmente insoluble en agua, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia farmacológicamente activa sustancialmente insoluble en agua; y opcionalmente, remover el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia insoluble en agua, seleccionándose dicho inhibidor de uno o más entre:

(i) un mono-, di- o un tri-glicérido de un ácido graso;

(ii) un mono- o di-éster de un ácido graso y un diol-C_{2-10};

(iii) un éster de ácido graso de un alcanol o un cicloalcanol;

(iv) una cera;

(v) un alcohol alifático de cadena larga; y

(vi) un aceite vegetal hidrogenado.

10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tamaño de partícula medio de las partículas sólidas es menor que 1 μm.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente la etapa de aislar las partículas sólidas de la dispersión.

12. Una dispersión acuosa estable que comprende una fase acuosa continua, en la que están dispersadas partículas sólidas que comprenden un inhibidor y una sustancia sustancialmente insoluble en agua obtenible mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua;

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

13. Una partícula sólida, que comprende un inhibidor y una sustancia sustancialmente insoluble en agua, obtenible mediante el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

14. Una partícula sólida según la reivindicación 13, para uso como medicamento.

15. Una composición farmacéutica que comprende una partícula sólida según la reivindicación 14 en asociación con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

16. Un método para inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua en un medio acuoso, que comprende:

combinar (a) una primera disolución que comprende una sustancia sustancialmente insoluble en agua, que es un compuesto de Fórmula I, un disolvente orgánico miscible con agua y un inhibidor con (b) una fase acuosa que comprende agua y opcionalmente un estabilizante, precipitando de ese modo partículas sólidas que comprenden el inhibidor y la sustancia sustancialmente insoluble en agua, para dar una dispersión de las partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua en un medio acuoso; y

opcionalmente, remover de la dispersión el disolvente orgánico miscible con agua;

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

17. El uso de un inhibidor para impedir o inhibir la maduración de Ostwald en una dispersión de partículas sólidas sustancialmente insolubles en agua de un compuesto de fórmula I en un medio acuoso,

en el que:

(i) el inhibidor es un compuesto orgánico hidrófobo no polimérico que es sustancialmente insoluble en agua;

(ii) el inhibidor es menos soluble en agua que la sustancia sustancialmente insoluble en agua; y

(iii) el inhibidor no es un fosfolípido.

18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, una dispersión según la reivindicación 12, unas partículas según la reivindicación 13 ó 14, una composición según la reivindicación 15, un método según la reivindicación 16 y un uso según la reivindicación 17, en los que el compuesto de Fórmula I se selecciona entre

N-(1-piperidinil)-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-difenil-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-bromofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-ciclohexil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N,5,6-trifenil-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-metilfenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-metoxifenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(4-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-fenil-5,6-bis(2-clorofenil)-2-pirazincarboxamida;

N-(1-piperidinil)-5-(4-clorofenil)-6-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida; o

N-(1-piperidinil)-6-(4-clorofenil)-5-(2,4-diclorofenil)-2-pirazincarboxamida;

y cuando es aplicable, los isómeros ópticos, tautómeros, estereoisómeros y racematos de los mismos, así como las sales, solvatos y formas cristalinas de los mismos farmacéuticamente aceptables.