

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de un inhibidor de MAGL.

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/423,126, presentada el 16 de noviembre de 2016, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Antecedentes

- 10 La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso. El dominio 6 de la serina hidrolasa α β -hidrolasa (ABHD6) es otro mediador de lípidos.

Resumen de la invención

- 15 Aquí se describe el inhibidor de MAGL. 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de uso de los mismos. También se describen sales farmacéuticamente aceptables del inhibidor de MAGL 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables (incluyendo hidratos), polimorfos y fases amorfas, y métodos de uso del mismo. El 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se utilizan en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o condiciones que están asociadas con la actividad de MAGL.

- 25 También se describen aquí métodos para preparar formas cristalinas de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. Además, se describen composiciones farmacéuticas que incluyen las formas cristalinas y los métodos de uso del inhibidor de MAGL en el tratamiento de enfermedades o condiciones (incluidas enfermedades o condiciones en las que la inhibición irreversible de MAGL proporciona un beneficio terapéutico a un mamífero que tiene la condición o enfermedad).

- 30 En una realización es una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, incluido solvato del mismo.

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una base libre.

- 35 En otro aspecto, se describe aquí una forma cristalina de la base libre de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1;

- 40 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6° 2-Theta y 21.2° 2-Theta;

un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 3;
 un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C;
 espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 6;
 espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1735 cm⁻¹, 1427 cm⁻¹, 1102
 5 cm⁻¹, 982 cm⁻¹, y 888 cm⁻¹;
 no higroscopicidad; o
 combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en
 polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1. En algunas
 10 realizaciones, la base libre cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD)
 con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6°
 2-Theta y 21.2° 2-Theta. En algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un termograma
 de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2. En
 algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente
 15 similar al expuesto en la Figura 3. En algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un
 termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C. En
 algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma
 que tiene un inicio a aproximadamente 80°C y un pico en aproximadamente 83°C. En algunas
 realizaciones, la base libre cristalina tiene un espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar
 20 al expuesto en la Figura 6. En algunas realizaciones, la base libre cristalina tiene un espectro
 infrarrojo (IR) de picos débiles en aproximadamente 1735 cm⁻¹, 1427 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 982 cm⁻¹,
 y 888 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la base libre cristalina no es higroscópica. En algunas
 realizaciones, la base libre cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e),
 (f), (g), y (h). En algunas realizaciones, la base libre cristalina se obtiene a partir de acetona,
 25 acetona/agua, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, dimetilacetamida,
 dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo,
 metanol, metanol/agua, metiletilcetona, metil isobutil cetona, N-metil-2-pirrolidona, 2-propanol,
 2-propanol/agua, tert-butil metil cetona, tetrahidrofurano, tolueno, agua, 1-butanol, 2-
 etoxietanol, 2-metil tetrahidrofurano, benzonitrilo, clorobenceno, heptano, hexano o alcohol
 30 tert-amílico. En algunas realizaciones, la base libre cristalina está solvatada. En algunas
 realizaciones, la base libre cristalina no está solvatada. En algunas realizaciones, la base libre
 cristalina es anhidra.

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-
 1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-
 35 (trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas
 realizaciones, el 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato
 de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal monohidrocloruro, sal bishidrocloruro, sal de
 fumarato, sal de besilato o sal de mesilato; o solvato del mismo.

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-
 1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal monohidrocloruro de 4-(2-
 40 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-
 2-ilo; o solvato del mismo.

En otra realización, se describe aquí una forma cristalina de sal monohidrocloruro de 4-(2-
 (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-
 45 2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta;
- 5 un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10;
- un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11;
- un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C;
- 10 no higroscopicidad;
- o
- combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C y un pico en aproximadamente 187 °C. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, no es higroscópica. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), y (f). En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, se obtiene a partir de acetonitrilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, metanol, tert-butilmetil éter o 2-propanol. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloruro, Forma 1, es anhidra.

En otra realización, se describe aquí una Forma 2 cristalina de sal monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7° 2-Theta;
- 40 un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26;
- un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27;
- un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C;

an espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 29;

espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1102 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , y 907 cm^{-1} ;

no higroscopicidad; o

5 combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C . En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C y un pico en aproximadamente 205°C . En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 29. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, tiene un espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1102 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , y 907 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, no es higroscópica. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, se caracteriza por tener propiedades(a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), y (h). En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, se obtiene de acetona, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metiletilcetona, metil isobutil cetona, éter tert-butilmetílico, 2-propanol, tetrahydrofurano, tolueno, 2-etoxietanol, 2-metil tetrahydrofurano o alcohol tert-amílico. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de monohidrocloreto, Forma 2, es anhidra.

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal bis-hidrocloreto de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo; o solvato del mismo.

En otra realización, se describe aquí una forma cristalina de la sal bis-hidrocloreto de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

40 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta;

45 un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19;

un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C; o

combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA)
- 10 sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C y un pico en aproximadamente 164°C. En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro que se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e). En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro se obtiene de tert-butilmetil éter y 5 equivalentes de HCl. En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro es anhidra.
- 20

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo; o solvato del mismo.

25

En otra realización, se describe aquí una forma cristalina de la sal de fumarato de de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- 30 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 42;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta, y 21.9° 2-Theta;
- un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 44;
- 35 un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 45;
- un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C;
- no higroscopicidad; o
- combinaciones de los mismos.

- 40 En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 42. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta, y 21.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina,
- 45 Forma 1, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al

expuesto en la Figura 44. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 45. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C y un pico en aproximadamente 132°C. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, no es higroscópica. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e) y (f). En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, se obtiene de 1-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mezclas de acetona/agua, mezclas de acetonitrilo/agua, etanol, acetato de metilo/agua, metiletilcetona/agua, metanol/acetonitrilo y 2-metoxietanol/acetonitrilo. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 1, es anhidra.

En otra realización, se describe aquí una Forma 2 cristalina de la sal de fumarato de de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 46;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 9.2° 2-Theta, 12.1° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 17.4° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.1° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 48; o

combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 46. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 9.2° 2-Theta, 12.1° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 17.4° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.1° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 2, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 48. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 2, se caracteriza por tener propiedades(a), (b), y (c). En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 2, se obtiene de acetona/agua.

En otra realización, se describe aquí una Forma 3 cristalina de sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 49;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.7° 2-Theta, 9.5° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 13.9° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 17.6° 2-Theta, 19.4° 2-Theta, y 20.3° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 51;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 52;

un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C; o

combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 49. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.7° 2-Theta, 9.5° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 13.9° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 17.6° 2-Theta, 19.4° 2-Theta, y 20.3° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 51. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 52. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C y un pico en aproximadamente 115°C. En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e). En algunas realizaciones, la sal de fumarato cristalina, Forma 3, se obtiene de dioxano/agua.

20 En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de mesilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo; o solvato del mismo.

25 En otra realización, se describe aquí una forma cristalina de sal de mesilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta;

30 un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41;

un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C; o

35 combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C y un pico

en aproximadamente 182°C. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina that se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e). En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina se obtiene de tert-butilmetil éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua/acetona, agua/acetonitrilo, o agua/2-propanol. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de mesilato cristalina es anhidra.

En otra realización, la forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es a 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo besylate salt; o solvato del mismo.

En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 30. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.2° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.3° 2-Theta, y 21.6° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina se obtiene de acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-propanol, y THF. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 1, es anhidra.

En otra realización, se describe aquí una Forma 2 cristalina de sal de besilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 31;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 15.9° 2-Theta, 17.8° 2-Theta, 18.8° 2-Theta, y 19.9° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 33; o

combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 31. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 15.9° 2-Theta, 17.8° 2-Theta, 18.8° 2-Theta, y 19.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina that se caracteriza por tener propiedades (a), (b), y (c). En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, se obtiene de tert-butilmetil éter. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, no está solvatada. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, es anhidra.

En un aspecto adicional se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí, y al menos un ingrediente adicional seleccionado de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-

- 2-ilo Forma 1. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo Forma 2. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la sal de mesilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma 1 de sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma 2 de sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración oral a un mamífero. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una forma de dosificación sólida oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0.5 mg aproximadamente 1000 mg de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo cristalino.
- En otro aspecto, se proporciona aquí 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para uso en medicina.

- En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí. En algunas realizaciones, un método para tratar el dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí. En algunas realizaciones el dolor es dolor neuropático. En algunas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.

- En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar la epilepsia / trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, o dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí. En algunas realizaciones es un método para tratar la epilepsia / trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, o dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí.

- En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar el dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cancer, el dolor causado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vaso oclusivas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor funcional en el pecho, artritis reumatoide, artrosis o dispepsia funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al

paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí. En algunas realizaciones es un método para tratar el dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, el dolor causado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vaso oclusivas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor funcional en el pecho, artritis reumatoide, artrosis o dispepsia funcional en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí.

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar la distonía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí. En algunas realizaciones es un método para tratar la distonía en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como se describe aquí.

En otro aspecto, se proporciona aquí una sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (Compuesto 1), en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de monohidrocloreto, sal de bis-hidrocloreto, sal de fumarato, sal de besilato o sal de mesilato.. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de monohidrocloreto (Compuesto 2). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de bis-hidrocloreto (Compuesto 3). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de fumarato (Compuesto 6). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de mesilato (Compuesto 5). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de besilato (Compuesto 4).

En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es cristalina. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es amorfa.

Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en este documento se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se proporcionan solo a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica de esta descripción detallada. Los encabezados de sección utilizados en este documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la técnica descrita. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en la solicitud, que incluyen, pero no se limitan a, patentes, solicitudes

de patentes, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad para cualquier propósito.

Incorporación por referencia

- 5 Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia en la medida en que sea aplicable y relevante.

Breve descripción de las figuras.

Figura 1. Ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 2. Ilustra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 3. Ilustra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 4. Ilustra un análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 5. Ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo pre-GVS y post-GVS.

Figura 6. Ilustra un espectro infrarrojo (IR) de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 7. Ilustra un espectro de RMN de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 8. Ilustra la pureza de HPLC de la base libre cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.

Figura 9. Ilustra un patrón de XRPD de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

Figura 10. Ilustra el termograma TGA de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

Figura 11. Ilustra un termograma DSC de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

Figura 12. Ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1, después de calentar hasta 140 °C y enfriar.

Figura 13. Ilustra un análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS) de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

- Figura 14. Ilustra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1, post-GVS.
- 5 Figura 15. Ilustra un espectro de RMN de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 16. Ilustra la pureza de HPLC de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 17. Ilustra un patrón de XRPD de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- 10 Figura 18. Ilustra un termograma TGA de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 19. Ilustra un termograma DSC de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- 15 Figura 20. Ilustra un análisis GVS de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 21. Ilustra un patrón de XRPD de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo post-GVS.
- Figura 22. Ilustra un espectro de RMN de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- 20 Figura 23. Ilustra la pureza de HPLC de la sal bis-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figuras 24A-D. Ilustra un análisis de XRPD de los resultados obtenidos del cribado de solubilidad en solvente.
- 25 Figura 25. Ilustra un análisis de XRPD de los resultados obtenidos del cribado de polimorfo primario.
- Figura 26. Ilustra un termograma TGA de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figura 27. Ilustra un termograma DSC de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- 30 Figura 28. Ilustra un patrón de XRPD de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figura 29. Ilustra un espectro infrarrojo (IR) de la sal mono-HCl cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- 35 Figura 30. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 31. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- 40 Figura 32. Ilustra los patrones de XRPD de la sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Formas 1 y 2.

- Figura 33. Ilustra un termograma TGA de la sal de besilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figuras 34 y 35. Ilustra un análisis XRPD de los resultados obtenidos para la sal de mesilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo del cribado de sal concentrada.
- Figuras 36 y 37. Ilustra un análisis XRPD de los resultados obtenidos para la sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo del cribado de sal concentrada.
- Figura 38. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de mesilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 39. Ilustra un espectro de RMN de la sal de mesilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 40. Ilustra un termograma TGA de la sal de mesilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 41. Ilustra un termograma DSC de la sal de mesilato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo.
- Figura 42. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 43. Ilustra un espectro de RMN de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 44. Ilustra un termograma TGA de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 45. Ilustra un termograma DSC de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.
- Figura 46. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figura 47. Ilustra un espectro de RMN de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figura 48. Ilustra un termograma TGA de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 2.
- Figura 49. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 3.
- Figura 50. Ilustra un espectro de RMN de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 3.
- Figura 51. Ilustra un termograma TGA de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 3.
- Figura 52. Ilustra un termograma DSC de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 3.
- Figura 53. Ilustra un análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS) de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

Figura 54. Ilustra un análisis gravimétrico de sorción de vapor (GVS) de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 3.

5 Figura 55. Ilustra un patrón de XRPD de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1, pre-GVS y post-GVS.

Figura 56. Ilustra un espectro de RMN de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

10 Figura 57. Ilustra la pureza de HPLC de la sal de fumarato cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, Forma 1.

Descripción detallada de la invención

15 La lipasa monoacilglicerol (MAGL) es una enzima principal responsable de la hidrólisis de los endocannabinoides, tales como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso. El sistema endocannabinoide regula una variedad de procesos fisiológicos, que incluyen, por ejemplo, la sensación de dolor, la inflamación y la memoria. Además, trastornos tales como la obesidad, el dolor crónico, la ansiedad y la depresión se han relacionado con la regulación de las actividades de señalización del sistema endocannabinoide.

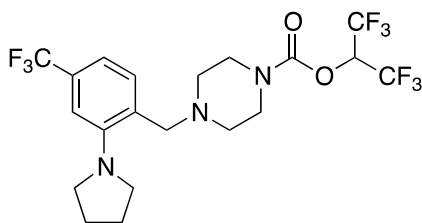
20 Por ejemplo, los Compuestos moduladores de MAGL pueden ser útiles para estimular las actividades de señalización mediadas por 2-AG, y los trastornos asociados con tales actividades de señalización, que incluyen dolor, inflamación, trastornos metabólicos y similares.

25 Sin embargo, los Compuestos moduladores de MAGL hasta la fecha han carecido típicamente de la selectividad requerida para el uso general como agentes farmacéuticamente aceptables in vivo, en particular, agentes que son selectivos sobre la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), una enzima hidrolizante primaria de la N-araquidonoil etanolamida (AEA). La alteración genética o farmacológica de FAAH puede dar como resultado uno o más efectos conductuales dependientes de los cannabinoides, por ejemplo, inflamación, ansiedad, depresión o reducción de la sensación de dolor.

30 Además, recientemente se ha descubierto que la MAGL y sus productos de ácidos grasos libres sobrerregulados en las células cancerosas agresivas y en los tumores primarios, donde regula una red de ácidos grasos que promueve la migración de las células cancerosas y el crecimiento tumoral. Por lo tanto, los nuevos inhibidores selectivos de MAGL pueden ser útiles en el tratamiento de los cánceres.

Compuesto 1, y sus sales farmacéuticamente aceptables

40 El Compuesto inhibidor de MAGL descrito aquí, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, es selectivo para MAGL. El Compuesto 1 es la forma de base libre de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. “Compuesto 1” o “base libre de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo” se refiere al Compuesto con la siguiente estructura:



Una amplia variedad de sales farmacéuticamente aceptables se forman a partir del Compuesto 1 e incluye:

- sales de adición de ácido formadas por reacción del Compuesto 1 con un ácido orgánico, que incluye ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, aminoácidos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares;

- sales de adición de ácido formadas por reacción del Compuesto 1 con un ácido inorgánico, que incluye ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares.

- El término "sales farmacéuticamente aceptables" en referencia al Compuesto 1 se refiere a una sal del Compuesto 1, que no causa una irritación significativa a un mamífero al que se administra y no anula sustancialmente la actividad biológica y las propiedades del Compuesto.

- Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solventes (solvatos). Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el proceso de formación del producto o aislamiento con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, metanol, metil tert-butil éter (MTBE), diisopropil éter (DIPE), acetato de etilo, acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, metil isobutil cetona (MIBK), metil etil cetona (MEK), acetona, nitrometano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dioxano, heptanos, tolueno, anisol, acetonitrilo y similares. En un aspecto, los solvatos se forman utilizando, pero no se limitan a, los solventes de Clase 3. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (noviembre de 2005). Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. En algunos casos, los solvatos del Compuesto 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. En algunos casos, los solvatos del Compuesto 1 son anhidros. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, existen en forma no solvatada. En algunos casos, el Compuesto 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables, existen en forma no solvatada y son anhidras.

- En aún otras realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara de diversas formas, incluidas, pero no limitadas a, fase amorfa, formas cristalinas, formas molidas y formas de nano-partículas. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfa. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es amorfa y anhidra. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, es cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es cristalina y anhidra.

Si bien no pretende vincularse a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por propiedades físicas, por ejemplo, estabilidad, solubilidad y tasa de disolución, apropiadas para formas de dosificación farmacéutica y terapéutica. Además, aunque no se desea estar sujetos a ninguna teoría particular, ciertas formas sólidas se caracterizan por sus propiedades físicas (por ejemplo, densidad, compresibilidad, dureza, morfología, escisión, pegajosidad, solubilidad, absorción de agua, propiedades eléctricas, comportamiento térmico, estado sólido). reactividad, estabilidad física y estabilidad química) que afectan procesos particulares (por ejemplo, rendimiento, filtración, lavado, secado, molienda, mezcla, formación de tabletas, fluidez, disolución, formulación y liofilización) que hacen que ciertas formas sólidas sean adecuadas para la fabricación de una forma de dosificación sólida. Tales propiedades se pueden determinar utilizando técnicas químicas analíticas particulares, que incluyen técnicas analíticas en estado sólido (por ejemplo, difracción de rayos X, microscopía, espectroscopia y análisis térmico), como se describe aquí y se conoce en la técnica.

Compuesto 1 amorfo

En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo y anhidro. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es amorfo. En algunas realizaciones, El Compuesto 1 amorfo tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que muestra una falta de cristalinidad.

20 Formas cristalinas de inhibidores de MAGL

La identificación y selección de una forma sólida de un Compuesto farmacéutico es compleja, dado que un cambio en la forma sólida puede afectar a una variedad de propiedades físicas y químicas, que pueden proporcionar beneficios o inconvenientes en el procesamiento, la formulación, la estabilidad, la biodisponibilidad, almacenamiento, manejo (por ejemplo, envío), entre otras características farmacéuticas importantes. Los sólidos farmacéuticos útiles incluyen sólidos cristalinos y sólidos amorfos, dependiendo del producto y su modo de administración. Los sólidos amorfos se caracterizan por una falta de orden estructural de largo alcance, mientras que los sólidos cristalinos se caracterizan por una periodicidad estructural. La clase deseada de sólido farmacéutico depende de la aplicación específica; los sólidos amorfos a veces se seleccionan sobre la base de, por ejemplo, un perfil de disolución mejorado, mientras que los sólidos cristalinos pueden ser deseables para propiedades tales como, por ejemplo, estabilidad física o química.

Ya sean cristalinas o amorfas, las formas sólidas de un Compuesto farmacéutico incluyen sólidos de un solo componente y de múltiples componentes. Los sólidos de un solo componente consisten esencialmente en el Compuesto farmacéutico o ingrediente activo en ausencia de otros Compuestos. La variedad entre los materiales cristalinos de un solo componente puede surgir potencialmente del fenómeno del polimorfismo, en el que existen múltiples disposiciones tridimensionales para un Compuesto farmacéutico particular.

En particular, no es posible predecir a priori si incluso existen las formas cristalinas de un Compuesto, y mucho menos cómo prepararlas con éxito (véase, por ejemplo, Braga y Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering y polymorphism," Chem. Commun.:3635-3645 (con respecto a la ingeniería de cristales, si las instrucciones no son muy precisas y/o si otros factores externos afectan el proceso, el resultado puede ser impredecible); Jones et al., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement," MRS Bulletin 31:875-879 (en la actualidad no es generalmente posible predecir computacionalmente el número de polimorfos observables incluso de las moléculas más simples); Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures y polymorphism," Advanced Drug Delivery

Reviews 56:301-319 ("Price"); y Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction y Polymorphism," ACA Transactions 39:14-23 (Aún queda mucho por aprender y hacer antes de poder afirmar con cierto grado de confianza la capacidad de predecir una estructura cristalina, y mucho menos formas polimórficas).

- 5 La variedad de formas sólidas posibles crea una diversidad potencial en propiedades físicas y químicas para un Compuesto farmacéutico dado. El descubrimiento y la selección de formas sólidas son de gran importancia en el desarrollo de un producto farmacéutico efectivo, estable y comercializable.

Compuesto 1 cristalino

- 10 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1;
 - un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6° 2-Theta y 21.2° 2-Theta;
 - un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2;
 - un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 3;
 - un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C;
 - espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 6;
- 20 espectro infrarrojo (IR) de picos débiles en aproximadamente 1735 cm⁻¹, 1427 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 982 cm⁻¹, y 888 cm⁻¹;
- no higroscopicidad; o
- combinaciones de los mismos.
- 25 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (h).
- 30 (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos seis de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener al menos siete de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se caracteriza por tener propiedades (a) a (h).
- 35 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6° 2-Theta y 21.2° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un
- 40 termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 3. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un

termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C y un pico en aproximadamente 83°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino has an espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 6. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino tiene un espectro infrarrojo (IR) de picos débiles en aproximadamente 1735 cm⁻¹, 1427 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 982 cm⁻¹, y 888 cm⁻¹. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino no es higroscópico. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino se obtiene de acetona, acetona/agua, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metanol/agua, metiletilcetona, metil isobutil cetona, N-metil-2-pirrolidona, 2-propanol, 2-propanol/agua, tert-butil metil cetona, tetrahidrofurano, tolueno, agua, 1-butanol, 2-etoxietanol, 2-metil tetrahidrofurano, benzonitrilo, clorobenceno, heptano, hexano o alcohol tert-amílico. En algunas realizaciones, la base libre cristalina está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino es anhidra.

15 Compuesto 2, sal de mono-HCl

El Compuesto 2 es sal de mono-HCL de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la sal de mono-HCl de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 1 cristalina. En algunas realizaciones, la sal de mono-HCl de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 2 cristalina.

Compuesto 2, Forma 1

En algunas realizaciones, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 2 es la Forma 1 cristalina. La Forma 1 cristalina del Compuesto 2 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta;
- un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10;
- un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11;
- un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C;
- no higroscopicidad; o
- combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se caracteriza por tener al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se caracteriza por tener propiedades (a) a (f).

En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C . En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C y un pico en aproximadamente 187°C . En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, no es higroscópica. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, se obtiene a partir de acetonitrilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, metanol, tert-butilmetil éter o 2-propanol. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 1, es anhidra.

Compuesto 2, Forma 2

En algunas realizaciones, el Compuesto 2 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 2 es la Forma 2 cristalina. La Forma 2 cristalina del Compuesto 2 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28;
 - un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7° 2-Theta;
 - un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26;
 - un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27;
 - un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C ;
 - an espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 29;
 - espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1102 cm^{-1} , 984 cm^{-1} , y 907 cm^{-1} ;
 - no higroscopicidad; o
 - combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos seis de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener al menos siete de las propiedades seleccionadas de (a) a (h). En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se caracteriza por tener propiedades(a) a (h).

En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7°. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C y un pico en aproximadamente 205°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 29. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, tiene un espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm⁻¹, 1426 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 984 cm⁻¹, y 907 cm⁻¹. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, se obtiene de acetona, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metiletilcetona, metil isobutil cetona, éter tert-butilmetílico, 2-propanol, tetrahidrofurano, tolueno, 2-etoxietanol, 2-metil tetrahidrofurano o alcohol tert-amílico. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2, es anhidra.

Compuesto 3, sal de bis-HCl

El Compuesto 3 es sal de bis-HCl de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 es cristalino que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta;
- un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18;
- un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19;
- un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C; o
- combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

En algunas realizaciones, el Compuesto 3 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos

característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18. En algunas realizaciones, de la sal cristalina de bis-hidrocloruro tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C y un pico en aproximadamente 164°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 se obtiene de tert-butilmetil éter y 5 equivalentes de HCl. En algunas realizaciones, la sal cristalina de bis-hidrocloruro está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 es anhidra.

Compuesto 4, sal de besilato

El Compuesto 4 es sal de besilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la sal de besilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 1 cristalina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo besylate salt es la Forma 2 cristalina.

Compuesto 4, Forma 1

En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es la Forma 1 cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 30. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.2° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.3° 2-Theta, y 21.6° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, se obtiene de acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-propanol, y THF. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 1, es anhidra.

Compuesto 4, Forma 2

En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto 4 es la Forma 2 cristalina. La Forma 2 cristalina del Compuesto 4 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

- 35 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 31;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 15.9° 2-Theta, 17.8° 2-Theta, 18.8° 2-Theta, y 19.9° 2-Theta;
- 40 un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 33; o
- combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, se caracteriza por tener propiedades (a) a (c). 6.4° 2-Theta, 15.9° 2-Theta, 17.8° 2-Theta, 18.8° 2-Theta, y 19.9° 2-Theta.

- En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 31. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 15.9° 2-Theta, 17.8° 2-Theta, 18.8° 2-Theta, y 19.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, se obtiene de tert-butilmetil éter. En algunas realizaciones, la sal de besilato cristalina, Forma 2, está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 4, Forma 2, es anhidra.

Compuesto 5, sal de mesilato

- El Compuesto 5 es sal de mesilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 es cristalino que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38;

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40;

- un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41;

un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C; o

combinaciones de los mismos.

- En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

- En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C y un pico en aproximadamente 182°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 se obtiene de tert-butilmetil éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua/acetona, agua/acetonitrilo, o agua/2-propanol. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 5 es anhidra.

- Compuesto 6, Sal de fumarato

El Compuesto 6 es sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. En algunas realizaciones, la sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 1 cristalina. En algunas realizaciones, la sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 2 cristalina. En algunas realizaciones, la sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 3 cristalina.

Compuesto 6, Forma 1

- 10 En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es la Forma 1 cristalina. La Forma 1 cristalina del Compuesto 6 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 42;

- 15 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta, y 21.9° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 44;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 45;

- 20 un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C;

no higroscopicidad; o

combinaciones de los mismos.

- 25 En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, se caracteriza por tener al menos cinco de las propiedades seleccionadas de (a) a (f). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, se caracteriza por tener propiedades (a) a (f).

- 35 En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 42. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta, y 21.9° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 44. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 45. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C y un pico en aproximadamente 132°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 6 no es higroscópica. En algunas realizaciones el Compuesto 6, Forma 1, se obtiene de 1-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mezclas de acetona/agua, mezclas de acetonitrilo/agua, etanol, acetato de metilo/agua, metiletilcetona/agua, metanol/acetonitrilo y 2-metoxietanol/acetonitrilo. En

algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, está solvatada. En algunas realizaciones el Compuesto 6, Forma 1, no está solvatada. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 1, es anhidra.

Compuesto 6, Forma 2

- 5 En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es la Forma 2 cristalina. La Forma 2 cristalina del Compuesto 6 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 46;

- 10 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 9.2° 2-Theta, 12.1° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 17.4° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.1° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 48; o

- 15 combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (c). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, se caracteriza por tener propiedades(a) a (c).

- 20 En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 46. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 9.2° 2-Theta, 12.1° 2-Theta, 15.2° 2-Theta, 17.4° 2-Theta, 18.2° 2-Theta, 19.1° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 48. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 2, se obtiene de acetona/agua.

Compuesto 6, Forma 3

- 30 En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es cristalino. En algunas realizaciones, el Compuesto 6 es la Forma 3 cristalina. La Forma 3 cristalina del Compuesto 6 se caracteriza por tener al menos una de las siguientes propiedades:

un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 49;

- 35 un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.7° 2-Theta, 9.5° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 13.9° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 17.6° 2-Theta, 19.4° 2-Theta, y 20.3° 2-Theta;

un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 51;

un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 52;

- 40 un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C ; o

combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, se caracteriza por tener al menos dos de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, se caracteriza por tener al menos tres de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, se caracteriza por tener al menos cuatro de las propiedades seleccionadas de (a) a (e). En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, se caracteriza por tener propiedades (a) a (e).

En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 49. En algunas realizaciones, el cristalino 6.7° 2-Theta, 9.5° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 13.9° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 17.6° 2-Theta, 19.4° 2-Theta, y 20.3° 2-Theta. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, tiene un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 51. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 52. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 107°C y un pico en aproximadamente 115°C. En algunas realizaciones, el Compuesto 6, Forma 3, se obtiene de dioxano/agua.

Preparación de Formas cristalinas

En algunas realizaciones, las formas cristalinas de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo se preparan como se delinean en los Ejemplos. Se observa que los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas aquí pueden variar.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 1 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 ° C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5 ° C a aproximadamente 15 ° C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 1, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 1 en un solvente a aproximadamente 60°C; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60 ° C; 3) enfriar a aproximadamente 5 ° C; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para hacer una forma sólida del Compuesto 1 son experimentos de recristalización con solventes.

En otra realización, el Compuesto 1 cristalino es sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, el Compuesto 1 cristalino sustancialmente puro está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 1 cristalino sustancialmente puro no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99,5%, o no menos de aproximadamente el 99,8%.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 2, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 2 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 ° C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una

segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5°C a aproximadamente 15°C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 2, que

5 comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 2 en un solvente a aproximadamente 60°C ; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60°C ; 3) enfriar a aproximadamente 5°C ; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es

10 de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para hacer una forma sólida del Compuesto 2 son experimentos de recristalización con solventes. En ciertas realizaciones, el Compuesto 2, la Forma 1 se prepara. En ciertas realizaciones, el Compuesto 2, Forma 2 se prepara.

En otra realización, Compuesto cristalino 2, la Forma 1 es sustancialmente pura. En ciertas

15 realizaciones, el Compuesto 2 cristalino sustancialmente puro, Forma 1, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 2 cristalino sustancialmente puro, la Forma 1 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de

20 aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En otra realización, el Compuesto cristalino 2, la Forma 2 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 2 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas

25 realizaciones, la pureza del Compuesto 2 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 3, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 3 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60°C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una

30 segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5°C a aproximadamente 15°C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para fabricar una forma sólida del Compuesto 3, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 3 en un solvente a

35 aproximadamente 60°C ; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60°C ; 3) enfriar a aproximadamente 5°C ; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para hacer una forma sólida del Compuesto 3 son experimentos de recristalización con solventes.

En otra realización, el Compuesto 3 cristalino es sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, el Compuesto 3 cristalino sustancialmente puro está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 3 cristalino sustancialmente puro no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a

45 aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99,5%, o no menos de aproximadamente el 99,8%.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 4, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 4 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 ° C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5 ° C a aproximadamente 15 ° C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 4, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 4 en un solvente a aproximadamente 60°C; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60 ° C; 3) enfriar a aproximadamente 5 ° C; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 4 son experimentos de recristalización con solventes. En ciertas realizaciones, el Compuesto 4, la Forma 1 se prepara. En ciertas realizaciones, el Compuesto 4, la Forma 2 se prepara.

En otra realización, el Compuesto cristalino 4, la Forma 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 4 cristalino sustancialmente puro, la Forma 1 está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 4 cristalino sustancialmente puro, la Forma 1 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En otra realización, el Compuesto cristalino 4, la Forma 2 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 4 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 4 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 5, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 5 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 ° C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5 ° C a aproximadamente 15 ° C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 5, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 5 en un solvente a aproximadamente 60°C; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60 ° C; 3) enfriar a aproximadamente 5 ° C; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 5 son experimentos de recristalización con solventes.

En otra realización, el Compuesto cristalino 5 es sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, el Compuesto 5 cristalino sustancialmente puro está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 5 cristalino sustancialmente puro no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a

aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99,5%, o no menos de aproximadamente el 99,8%.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 6, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 6 en un solvente a una primera temperatura (por ejemplo, aproximadamente 60 ° C); 2) añadir un antisolvente en la solución saturada a la primera temperatura; 3) enfriar a una segunda temperatura (por ejemplo, aproximadamente -5 ° C a aproximadamente 15 ° C); y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado. En ciertas realizaciones, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar una forma sólida del Compuesto 6, que comprende 1) obtener una solución saturada de Compuesto 6 en un solvente a aproximadamente 60°C; 2) agregar un antisolvente a la solución saturada a aproximadamente 60 ° C; 3) enfriar a aproximadamente 5 ° C; y 4) recolectar un sólido si hay precipitación, y evaporar el solvente para recolectar un sólido si no hay precipitación; y 5) opcionalmente secado al aire. En ciertas realizaciones, la relación en volumen de solvente y antisolvente es de aproximadamente 1: 9. En ciertas realizaciones, los métodos para hacer una forma sólida del Compuesto 6 son experimentos de recristalización con solventes. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6, la Forma 1 se prepara. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6, la Forma 2 se prepara. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6, la Forma 3 se prepara.

En otra realización, compuesto cristalino 6, la forma 1 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, Forma 1, está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, la Forma 1 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En otra realización, compuesto cristalino 6, la forma 2 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, la Forma 2 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

En otra realización, el Compuesto cristalino 6, la Forma 3 es sustancialmente pura. En ciertas realizaciones, el Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, la Forma 3 está sustancialmente libre de otras formas sólidas, por ejemplo, un sólido amorfo. En ciertas realizaciones, la pureza del Compuesto 6 cristalino sustancialmente puro, la Forma 3 no es inferior a aproximadamente el 95%, no inferior a aproximadamente el 96%, no inferior a aproximadamente el 97%, no inferior a aproximadamente el 98%, no inferior a aproximadamente el 98,5%. %, no menos de aproximadamente el 99%, no menos de aproximadamente el 99.5%, o no menos de aproximadamente el 99.8%.

45 Solventes adecuados

Los agentes terapéuticos que son administrables a mamíferos, tales como los seres humanos, deben prepararse siguiendo las pautas reguladoras. Estas pautas reguladas por el gobierno se conocen como Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). Las pautas de GMP describen niveles aceptables de contaminación de agentes terapéuticos activos, como, por ejemplo, la cantidad de solvente residual en el producto final. Los solventes preferidos son aquellos que son adecuados para su uso en instalaciones GMP y son consistentes con las preocupaciones de seguridad industrial. Las categorías de solventes se definen, por ejemplo, en la International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (noviembre de 2005).

Los solventes se clasifican en tres clases. Los solventes de clase 1 son tóxicos y deben evitarse. Los solventes de clase 2 son solventes cuya utilización se limita durante la fabricación del agente terapéutico. Los solventes de clase 3 son solventes con bajo potencial tóxico y de menor riesgo para la salud humana. Los datos para solventes de Clase 3 indican que son menos tóxicos en estudios agudos o de corto plazo y negativos en estudios de genotoxicidad.

Los solventes de clase 1, que deben evitarse, incluyen: benceno; tetracloruro de carbono; 1,2-dicloroetano; 1,1-dicloroetano; y 1,1,1-tricloroetano.

Los ejemplos de solventes de Clase 2 son: acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, 1,2-dimetoxietano, N, N-dimetilacetamida, N, N-dimetilformamida, 1,4-dioxano, 2-etoxietanol, etilenglicol, formamida, hexano, metanol, 2-metoxietanol, metilbutil cetona, metilciclohexano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, tolueno, 1,1,2-tricloroetano y xileno.

Los solventes de clase 3, que tienen baja toxicidad, incluyen: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, terc-butilmetil éter (MTBE), cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, macetato de etilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

Los solventes de clase 3, que tienen baja toxicidad, incluyen: ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, tert-butilmetil éter (MTBE), cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, éter etílico, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, macetato de etilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano.

Los solventes residuales en ingredientes farmacéuticos activos (API) se originan a partir de la fabricación de API. En algunos casos, los solventes no se eliminan completamente mediante técnicas prácticas de fabricación. La selección adecuada del solvente para la síntesis de API puede mejorar el rendimiento o determinar características tales como la forma cristalina, la pureza y la solubilidad. Por lo tanto, el solvente es un parámetro crítico en el proceso sintético.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 comprenden un solvente orgánico. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 comprenden una cantidad residual de un solvente (s) orgánico (s). En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 comprenden una cantidad residual de un solvente de Clase 3. En algunas realizaciones, el solvente orgánico es un solvente de clase 3. El solvente de clase 3 se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, acetona, anisol, 1-butanol, 2-butanol, acetato de butilo, tert-butilmetil éter, cumeno, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, etil éter, formiato de etilo, ácido fórmico, heptano, acetato de isobutilo, acetato de isopropilo, macetato de etilo, 3-metil-1-butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, 2-metil-1-propanol, pentano, 1-pentanol, 1- propanol, 2-propanol, acetato de propilo y tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el solvente de Clase 3 se selecciona de acetato de etilo, acetato de isopropilo, tert-butilmetiléter, heptano, isopropanol y etanol.

Cierta terminología

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a

- la que pertenece el objeto reivindicado. Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de ningún asunto objeto reivindicado. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se especifique otra cosa. Se debe tener en cuenta que, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, unaan" y "el, la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente otra cosa. En esta aplicación, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Adicionalmente, el uso del término "incluyendo" así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitante.
- 5
- 10 Los encabezados de sección utilizados en el presente documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del asunto objeto descrito. Todos los documentos, o partes de documentos, citados en la solicitud, que incluyen, pero no se limitan a, patentes, solicitudes de patentes, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan expresamente por referencia en su totalidad para cualquier propósito.
- 15 El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto que se está tratando o no anula la actividad biológica o propiedades del Compuesto, y es relativamente no tóxico.
- 20 Como se usa en el presente documento, la "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o condición particular mediante la administración de un Compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, ralentización de la progresión o reducción de la duración, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que puede atribuirse o asociarse con la administración del Compuesto o composición.
- 25 La "biodisponibilidad" se refiere al porcentaje de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 administrado en la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total ($AUC(0-\infty)$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa generalmente se define como 100% biodisponible ($F\%$). "Biodisponibilidad oral" se refiere a la medida en que el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el
- 30 Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se absorben en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma oralmente en comparación con la inyección intravenosa.
- 35 "Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 en el componente plasmático de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración plasmática del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 puede variar significativamente entre los sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización divulgada en el presente documento, la concentración en plasma sanguíneo del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto
- 40 5 o el Compuesto 6 puede variar de un sujeto a otro. Del mismo modo, los valores como la concentración plasmática máxima (C_{max}) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}), o el área total bajo la curva de tiempo de concentración plasmática ($AUC(0-\infty)$) pueden variar de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente efectiva" del Compuesto 1, el
- 45 Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 puede variar de un sujeto a otro.

Los términos "coadministración" o similares, como se usan en este documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y

pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma ruta o diferente ruta de administración o al mismo tiempo o a diferente tiempo.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usan en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, lo que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que se va a tratar. El resultado puede ser una reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se describe en el presente documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una "cantidad efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse utilizando técnicas, tales como un estudio de aumento de la dosis. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad efectiva" de un compuesto divulgado en el presente documento es una cantidad efectiva para lograr un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad de efecto" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del Compuesto 1, la edad, el peso, el estado general del sujeto, la condición que se está tratando, la gravedad de la condición que se está tratando y el juicio del médico prescriptor. Solo a modo de ejemplo, las cantidades terapéuticamente efectivas pueden determinarse mediante experimentación de rutina, que incluye, pero no se limita a, un ensayo clínico de aumento de la dosis.

Los términos "potencia" o "potenciar" significan aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, un efecto deseado. A modo de ejemplo, "potenciar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o en duración, el efecto de los agentes terapéuticos durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad efectiva de la potenciación", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Cuando se usa en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o condición, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante.

El término "idéntico", como se usa en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Además, el término "sustancialmente idéntico", como se usa en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son iguales cuando se comparan y alinean para obtener una correspondencia máxima sobre una ventana de comparación, o región designada según lo determinado usando algoritmos de comparación o por alineación manual e inspección visual. Solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias pueden ser "sustancialmente idénticas" si las unidades secuenciales son aproximadamente 60% idénticas, aproximadamente 65% idénticas, aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 75% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 85% idénticas, aproximadamente el 90% idéntico, o aproximadamente el 95% idéntico en una región específica. Tales porcentajes para describir el "porcentaje de identidad" de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir sobre una región que tiene al menos aproximadamente 75-100 unidades secuenciales de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 unidades secuenciales de longitud, o, cuando no se especifique, en toda la secuencia. Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. Solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias polipeptídicas son idénticas cuando los residuos de aminoácidos son iguales, mientras que dos o más secuencias polipeptídicas son "sustancialmente idénticas" si los residuos de aminoácidos son aproximadamente 60%

idénticos, aproximadamente 65% idénticos, aproximadamente 70% idéntico, aproximadamente 75% idéntico, aproximadamente 80% idéntico, aproximadamente 85% idéntico, aproximadamente 90% idéntico o aproximadamente 95% idéntico en una región específica. La identidad puede existir sobre una región que tiene al menos aproximadamente 75-100 aminoácidos de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, o, cuando no se especifica, a través de la secuencia completa de una secuencia polipeptídica. Además, solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias de polinucleótidos son idénticas cuando los residuos de ácido nucleico son iguales, mientras que dos o más secuencias de polinucleótidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácido nucleico son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65% idéntico, aproximadamente el 70% idéntico, aproximadamente el 75% idéntico, aproximadamente el 80% idéntico, aproximadamente el 85% idéntico, aproximadamente el 90% idéntico, o aproximadamente el 95% idéntico en una región específica. La identidad puede existir sobre una región que tiene al menos aproximadamente 75-100 ácidos nucleicos de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 ácidos nucleicos de longitud, o, cuando no se especifica, a través de la secuencia completa de una secuencia de polinucleótidos.

Los términos "inhibe", "inhibir" o "inhibidor" de una quinasa, como se usa en este documento, se refiere a la inhibición de la actividad enzimática.

El término "aislado", como se usa en el presente documento, se refiere a separar y eliminar un componente de interés de componentes que no son de interés. Las sustancias aisladas pueden estar en estado seco o semiseco, o en solución, incluyendo pero sin limitarse a una solución acuosa. El componente aislado puede estar en un estado homogéneo o el componente aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Solo a modo de ejemplo, los ácidos nucleicos o proteínas se "aislan" cuando tales ácidos nucleicos o proteínas están libres de al menos algunos de los componentes celulares con los que está asociado en el estado natural, o cuando el ácido nucleico o la proteína se han concentrado a un nivel superior a la concentración de su producción in vivo o in vitro. Además, a modo de ejemplo, un gen se aísla cuando se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean el gen y codifican una proteína distinta del gen de interés.

El término "modular", como se usa en este documento, significa interactuar con un objetivo directa o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, incluyendo, solo a modo de ejemplo, mejorar la actividad del objetivo, para inhibir la actividad del objetivo, para limitar la actividad del objetivo, o para ampliar la actividad del objetivo.

Como se usa en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera la actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas realizaciones, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

El término "cantidad profilácticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de una enfermedad, condición o trastorno que se está tratando. En tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud, peso y similares del paciente. Se considera bien dentro de la experiencia de la técnica que uno determine tales cantidades profilácticamente eficaces mediante experimentación de rutina, que incluye, pero no se limitan a, un ensayo clínico de aumento de la dosis.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. Solo a modo de ejemplo, un sujeto puede ser, pero no se limita a, un mamífero que incluye, pero no se limita a, un humano.

5 Como se usa en el presente documento, el término "actividad objetivo" se refiere a una actividad biológica que puede ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades objetivo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento de tumores, procesos relacionados con inflamación o inflamación, y el alivio de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o condición.

10 Los términos "trato", "tratar" o "tratamiento", como se usan en este documento, incluyen aliviar, atenuar o mejorar los síntomas de una enfermedad o condición, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, causar regresión de la enfermedad o condición, aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición. Los términos "trato", "tratar" o "tratamiento", incluyen, pero no se limitan a, 15 tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

Como se usa en este documento, la IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la inhibición de MAGL, en un ensayo que mide tal respuesta.

20 Como se usa en este documento, EC_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular .

Composiciones/Formulaciones farmacéuticas

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar según sea 30 adecuado y como se entiende en la técnica. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se puede encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), incorporados aquí como referencia 35 en su totalidad.

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o 40 Compuesto 6 con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero. Al practicar los métodos de tratamiento o uso proporcionados en este documento, las cantidades terapéuticamente efectivas del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 45 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o condición a ser tratada. Preferiblemente, el mamífero es un humano. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa

del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

- El término "combinación farmacéutica" como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6, y un co-agente, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6, y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas de manera simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde tal administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Lo último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

- En algunas realizaciones, el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 cristalino se incorporan en composiciones farmacéuticas para proporcionar formas de dosificación oral sólidas. En otras realizaciones, el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 cristalino se usan para preparar composiciones farmacéuticas distintas de las formas de dosificación sólidas orales. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse a un sujeto mediante múltiples vías de administración, incluidas, entre otras, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

- Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en el presente documento pueden fabricarse de una manera convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, por medio de procesos de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

Formas de dosificación

- Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden formularse para su administración a un mamífero por cualquier medio convencional que incluye, pero no se limita a, rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal, rectal o transdérmica. Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se usa para referirse a un animal, preferiblemente un mamífero, que incluye un humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse indistintamente.
- Además, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, que incluyen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluidas, pero no limitadas a, formas de dosificación oral sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, tabletas, polvos, píldoras,

cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada.

5 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en este documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de relleno tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, 10 goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como la croscarmelosa sódica entrecruzada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. 15

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con un agente de relleno tal como la lactosa, aglutinantes 20 tales como almidones y/o lubricantes tales como el talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. 25

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas divulgadas en el presente documento pueden estar en forma de una tableta, (que incluye una tableta de suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta de desintegración por mordedura, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo 30 (incluido un polvo empaquetado estéril, un polvo dispensable o un polvo efervescente) una cápsula (incluidas las cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC derivado de plantas), o "cápsulas de espolvoreo"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticulada, pellas, gránulos o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En todavía otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de una tableta, que incluye, pero no se limita a, una tableta de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento pueden administrarse como una sola cápsula o en una forma de dosificación de cápsulas múltiples. En algunas realizaciones, 40 la formulación farmacéutica se administra en dos, tres o cuatro cápsulas o tabletas.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, tabletas efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 con uno o más productos excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace 45 referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se entiende que las partículas del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se dispersan uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales 50 también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran con la ingestión oral o

en contacto con el diluyente. Estas formulaciones pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales.

5 Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Iachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por aspersión, recubrimiento en cubeta, granulación en fusión, granulación, secado o recubrimiento por aspersión en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento en Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de tabletas, extrusión y similares.

10 Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en este documento pueden incluir el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6, y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, surfactante, lubricante, colorante,
15 diluyente, agente humectante, agente humectante, plastificante, estabilizador, mejorador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante o una o más combinaciones de los mismos. En todavía otros aspectos, usando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación
20 del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o Compuesto 6. En una realización, algunas o todas las partículas del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 están recubiertas. En otra realización, algunas o todas las partículas de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 están microencapsuladas. En todavía otra
25 realización, las partículas de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Los vehículos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio,
30 caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa estearato acetato, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Los agentes de relleno adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y
40 similares.

Con el fin de liberar el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 de una matriz de forma de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, los desintegrantes se usan a menudo en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con aglutinante. Los
45 desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación por hinchazón o acción capilar cuando la humedad se absorbe en la forma de dosificación. Los desintegrantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa
50

metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa entrecruzada, tal como la carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (Ac-Di-Sol®), la carboximetilcelulosa entrecruzada, o la croscarmelosa entrecruzada, un almidón entrecruzado tal como glicolato de almidón de sodio, polímero entrecruzado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato tal como ácido alginico o una sal de ácido alginico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina, o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un surfactante, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación de almidón y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el agente desintegrante se selecciona del grupo que consiste en almidón natural, un almidón pregelatinizado, un almidón sódico, celulosa metilcristalina, metilcelulosa, croscarmelosa, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada, carboximetilcelulosa entrecruzada, croscarmelosa entrecruzada, almidón entrecruzado tal como glicolato de almidón sódico, polímero entrecruzado tal como crospovidona, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, una arcilla o una goma. En algunas realizaciones proporcionadas en este documento, el agente desintegrante es croscarmelosa sódica.

Los aglutinantes imparten cohesividad a las formulaciones de formas de dosificación oral sólidas: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan en la formación de tapones que pueden rellenarse en cápsulas de cubierta blanda o dura y para la formulación de tabletas, aseguran que la tableta permanezca intacta después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes de una etapa de compresión o relleno. Los materiales adecuados para su uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacopate-603, acetato estearato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aquate HS-LF)), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, polivinilpirrolidona/copolímero de acetato de vinilo, crospovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, y Povidone® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

En general, se usan niveles de aglomerante de 20-70% en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso del aglutinante en las formulaciones de tabletas varía si la compresión directa, la granulación húmeda, la compactación con rodillo o el uso de otros excipientes, tales como agentes de relleno, que pueden actuar como aglutinantes moderados. Los formuladores expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero el nivel de uso de aglutinante de hasta el 70% en formulaciones de tabletas es común.

Los lubricantes o deslizantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un

metoxipolietilenglicol como Carbowax TM , PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio o sodio, y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el lubricante se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, 5 estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc y ceras. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el lubricante es estearato de magnesio.

10 Los diluyentes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol)), ciclodextrinas y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en este documento, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en lactosa, sacarosa, dextrosa, dextratos, maltodextrina, manitol, xilitol, sorbitol, ciclodextrinas, fosfato de calcio, sulfato de 15 calcio, almidones, almidones modificados, celulosa microcristalina, microcelulosa, microcelulosa, y talco. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el diluyente es celulosa microcristalina.

20 El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos típicamente usados en la formulación de productos farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina y microcelulosa (por ejemplo, con una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo) y talco.

25 Los agentes humectantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilen sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo Polyquat 10®), oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

30 Los surfactantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el surfactante se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, polisorbatos, polaxómeros, 35 sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno. En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el surfactante es laurilsulfato de sodio.

40 Los agentes de suspensión adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, copolímero de 45 vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, sodio alginato, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábica, goma de guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, metilcelulosa, celulosa, celulosa, etc. alginato, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólida descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, e.g., hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

5 Debe apreciarse que existe un solapamiento considerable entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólida descritas en este documento. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente a modo de ejemplo, y no limitativos, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Las cantidades de tales aditivos pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades
10 particulares deseadas.

En otras realizaciones, una o más capas de la formulación farmacéutica están plastificadas. Ilustrativamente, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados se pueden agregar desde aproximadamente 0.01% a
15 aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

Las tabletas comprimidas son formas de dosificación sólidas preparadas compactando la mezcla en masa de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, las
20 tabletas comprimidas que están diseñadas para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras realizaciones, las tabletas comprimidas incluirán una película que rodea la tableta comprimida final. En algunos casos, el recubrimiento de la película puede proporcionar una liberación retardada del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 de la formulación. En otras realizaciones, el
25 recubrimiento de película ayuda a la conformidad del paciente (por ejemplo, los recubrimientos Opadry® o el recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película, incluido Opadry®, suelen oscilar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 3% del peso de la tableta. En otras realizaciones, las tabletas comprimidas incluyen uno o más excipientes.

Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla a granel de la formulación
30 del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 dentro de una cápsula. En algunos casos, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En algunos casos, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina de cubierta dura. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina
35 estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de espolvoreo, en donde la cápsula se puede tragar entera o la cápsula se puede abrir y el contenido se espolvorea sobre los alimentos antes de comerlos. En algunos casos, la dosis terapéutica se divide en múltiples cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunos casos, la dosis completa de la
40 formulación se administra en forma de cápsula.

En diversas realizaciones, las partículas del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegre sustancialmente en menos de
45 aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando así la formulación en el fluido gastrointestinal.

En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas ocasiones, uno o más materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, modificadores del pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descrita en este documento incluyen materiales compatibles con el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 que aíslan suficientemente el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, o Compuesto 6 de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 son aquellos que retrasan la liberación de los Compuestos del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 in vivo

Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retrasar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L- HPC), éteres de hidroxipropil metil celulosa (HPMC) tales como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (EC) y mezclas de los mismos, tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA) como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, alcohol polivinílico y copolímeros de polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimenticio modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa, tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit®, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, acetato ftalato de celulosa, sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

En otras realizaciones, plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico y triacetina se incorporan en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o de National Formulary (NF). En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es Klucel. En todavía otras realizaciones, el material de microencapsulación es metocel.

El Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 microencapsulado se pueden formular mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Tales métodos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos solvente de disco giratorio, procesos de fusión en caliente, métodos de refrigeración por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión rotacional, polimerización en la interfaz líquido-gas o sólido-gas, extrusión de presión, o pulverización por extracción con solvente de baño. Además de estas, también se pueden usar varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación del solvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medio líquido, polimerización in situ, secado en líquido y desolvatación en medio líquido. Además, también se pueden usar otros métodos tales como

compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento con nanopartículas.

5 En una realización, las partículas del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se microencapsulan antes de formularse en una de las formas anteriores. En todavía otra realización, algunas o la mayoría de las partículas se recubren antes de formularse adicionalmente utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000).

10 En otras realizaciones, las formulaciones de dosificación sólidas de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 están plastificadas (recubiertas) con una o más capas. Ilustrativamente, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados se pueden agregar desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de
15 citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

20 En otras realizaciones, un polvo que incluye las formulaciones con el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 puede formularse para incluir uno o más excipientes y saborizantes farmacéuticos. Tal polvo se puede preparar, por ejemplo, mezclando la formulación y los excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla en volumen. Las realizaciones adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla en volumen se subdivide uniformemente en unidades de envasado de dosis unitarias o unidades
25 de envasado de dosis múltiples.

30 En todavía otras realizaciones, los polvos efervescentes también se preparan de acuerdo con la presente divulgación. Se han usado sales efervescentes para dispersar los medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, generalmente compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando las sales de las composiciones descritas en este documento se agregan al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas dióxido de carbono, causando así "efervescencia". Ejemplos de sales efervescentes incluyen, por
35 ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Se puede usar cualquier combinación ácido-base que dé como resultado la liberación de dióxido de carbono en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácidos cítrico y tartárico, siempre que los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y resulten en un pH de aproximadamente 6.0 o más. .

40 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento pueden formularse como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica que también se describe aquí, que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser una tableta/molde comprimido o moldeado o extruido
45 (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, pellas, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene pellas, perlas o gránulos del vehículo sólido o la composición, que están recubiertos o no recubiertos.

El término "liberación retardada", como se usa en el presente documento, se refiere al suministro, de tal manera que la liberación se puede lograr en una ubicación generalmente predecible en el tracto intestinal más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el método para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento debe aplicarse a un espesor suficiente para que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH por debajo de aproximadamente 5, pero se disuelva a un pH de aproximadamente 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que exhiba un perfil de solubilidad dependiente del pH se pueda usar como un recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos aquí para lograr el suministro al tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones, los polímeros descritos en la presente memoria son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no se limitan a:

Shellac, también llamada lac purificada, un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH > 7;

Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series Eudragit E, L, S, RL, RS y NE (Rohm Pharma) están disponibles como solubilizadas en solventes orgánicos, dispersión acuosa o polvos secos. Las series RL, NE y RS de Eudragit son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para el direccionamiento al colon. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. Las series L, L-30D y S de Eudragit son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; Mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. El acetato de celulosa ftalato (CAP) se disuelve en pH > 6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un psuedolatex CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes de Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato de celulosa trimelitato (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, HPMCP como HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato incluyen, pero no se limitan a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5.5 y AS-HG (HF), que se disuelve a mayor pH. Estos polímeros se ofrecen como gránulos, o como polvos finos para dispersiones acuosas; Ftalato de acetato de vinilo polivinílico (PVAP). El PVAP se disuelve en un pH > 5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

En algunos casos, el recubrimiento puede, y generalmente contiene, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetil trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graso, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos generalmente contendrán del 10 al 25% en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Técnicas de recubrimiento convencionales, tales como recubrimiento por

pulverización o cubeta, se emplean para aplicar recubrimientos. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

- 5 Se pueden agregar colorantes, desadherentes, surfactantes, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnuba o PEG) a los recubrimientos, además de plastificantes, para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

- 10 En otras realizaciones, las formulaciones descritas en este documento, que incluyen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica y adecuados para su uso con las formulaciones descritas en este documento. Los ejemplos de dichos sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, piranoshidratos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lípidos, incluidos los esteroides, como el colesterol, los ésteres de colesterol y los ácidos grasos, o las grasas neutras, como los mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; Recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos comprimidos que utilizan aglutinantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); U.S. Pat. Nos. 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983,, cada uno de los cuales se incorpora específicamente como referencia.

- 30 En algunos casos, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 en al menos un agente dispersante o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y al mezclarlos con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

- 35 Debe apreciarse que existe un solapamiento entre los aditivos listados anteriormente utilizados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas en el presente documento, ya que un aditivo dado a menudo se clasifica de manera diferente por diferentes profesionales en el campo, o se usa comúnmente para cualquiera de Varias funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ejemplares, y no limitativos, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

40 Regímenes de dosificación y tratamiento

- 45 En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es de aproximadamente 0.5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 400 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4,

[illegible]

Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es aproximadamente 5 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es aproximadamente 2 mg/día. En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 que se administra a un mamífero es aproximadamente 1 mg/día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran oralmente. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran diariamente. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran cada dos días. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 es una terapia de mantenimiento.

El Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 pueden usarse en la preparación de medicamentos para la inhibición de MAGL o para el tratamiento de enfermedades o condiciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de MAGL, incluso en el tratamiento de la inflamación o el dolor neuropático. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas en este documento en un sujeto que necesita tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6, o su solvato farmacéuticamente aceptable, en cantidades terapéuticamente efectivas para dicho sujeto.

Las composiciones que contienen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se administran para tratamiento profiláctico, terapéutico o de mantenimiento. En algunas realizaciones, las composiciones que contienen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se administran para aplicaciones terapéuticas. En algunas realizaciones, las composiciones que contienen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se administran para aplicaciones profilácticas.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran diariamente. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran cada dos días.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran una vez al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran dos veces al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran tres veces al día. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran cuatro veces al día.

En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la elección individual. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran diariamente hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la elección individual. En algunas

realizaciones, el Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 se administran cada dos días hasta la progresión de la enfermedad, la toxicidad inaceptable o la elección individual.

- 5 En el caso de que el estado del paciente mejore, a discreción del médico, la administración de los compuestos puede administrarse de forma continua; alternatively, la dosis de fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "receso de medicamentos"). La duración de las vacaciones de drogas puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante las vacaciones con medicamentos puede ser del 10% al 100%, incluyendo, solo a modo de ejemplo, el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.
- 10
- 15 Una vez que ha ocurrido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se conserve la enfermedad, trastorno o condición mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recurrencia de los síntomas.
- 20

- La cantidad de un agente dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el Compuesto particular, la gravedad de la enfermedad, la identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto o huésped que necesita tratamiento, pero, sin embargo, puede determinarse de manera rutinaria de una manera conocida en la técnica de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración y el sujeto o huésped que se trata. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento en adultos en humanos generalmente estarán en el rango de 0.02-5000 mg por día, o de aproximadamente 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.
- 25
- 30

- La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosis unitaria puede estar en forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas envasadas, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensión acuosa se pueden envasar en recipientes de una sola dosis que no se pueden volver a cerrar. Alternativamente, se pueden usar recipientes que pueden volver a cerrarse en dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Los rangos anteriores son meramente sugerentes, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes las excursiones considerables de estos valores recomendados. Tales dosificaciones se pueden alterar dependiendo de una serie de variables, no limitadas a la actividad del Compuesto utilizado, la enfermedad o condición que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o condición. tratado, y el juicio del practicante.
- 35
- 40
- 45

- La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la
- 50

población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los Compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

Metodos

- En algunas realizaciones divulgadas en el presente documento, se describen métodos para modular la actividad de MAGL. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un Compuesto descrito en el presente documento. La capacidad de los Compuestos descritos en este documento para modular o inhibir MAGL se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en este documento. Otro aspecto de esta divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL en un paciente.

- En el presente documento también se divulgan métodos para tratar y/o prevenir en un paciente que necesite un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico y neuropatía. Los métodos descritos incluyen la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

Dolor neuropático e inflamación

- Los inhibidores de MAGL son eficaces en varios modelos de dolor en roedores, incluidos los modelos de dolor neuropático. Los inhibidores de MAGL también reducen la enfermedad y la inflamación en múltiples modelos preclínicos. En el modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune de esclerosis múltiple en ratones, la inhibición de MAGL redujo la gravedad de la enfermedad, previno la desmielinización y redujo la inflamación. En algunas realizaciones es un método para tratar dolor en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En otra realización es un método para tratar dolor neuropático en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En otra realización es un método para tratar dolor inflamatorio en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En otra realización es un método para tratar la inflamación en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer y dolor causado por neuropatía periférica

Los inhibidores de MAGL han demostrado eficacia en varios modelos de dolor en roedores, incluidos modelos de dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer y dolor causado por neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

- En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el dolor agudo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí

un método para tratar el dolor inflamatorio en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el dolor por

5 cancer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el dolor causado por neuropatía periférica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente

10 efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Dolor Central

El dolor central es el dolor neuropático causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso central, por ejemplo, después del accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple,

15 neuromielitis óptica, la mielitis transversa idiopática idiopática, lesión de la médula espinal, síndrome de dolor braquial-radial, y dolor craneofacial central. Los exocannabinoides han demostrado actividad en el dolor central asociado con la esclerosis múltiple. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado de 4 semanas con un grupo paralelo, controlado con placebo, con MS y con dolor central que utiliza un spray oromucosal, THC/CBD, que contiene el agonista CB1

20 delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol (otro derivado del Cannabis alcohol) demostró que el agente activo fue superior al placebo para reducir la intensidad media del dolor (NRS-11) y la alteración del sueño. La misma preparación de THC/CBD se estudió en un grupo más grande de pacientes con MS con dolor neuropático central utilizando un diseño de dos etapas; En la segunda fase de este estudio, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (punto final

25 primario) favoreció estadísticamente al THC/CBD, al igual que una mejora en el dolor NRS-11 y la calidad del sueño. Varios otros estudios de terceros de exocannabinoides en dolor central han indicado actividad.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de dolor central. En algunas realizaciones, se divulga aquí un

30 método para tratar dolor central en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar dolor después del accidente cerebrovascular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al

35 paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar dolor asociado con esclerosis múltiple en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4,

40 Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la neuromielitis optica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para

45 tratar la mielitis transversa inflamatoria idiopática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el dolor asociado con una lesión de la médula espinal en un paciente que lo necesite, que comprende

50 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente

documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el síndrome de dolor braquial-radial en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar dolor craneofacial central en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Fibromialgia

- 10 La fibromialgia (FM) es una condición idiopática, crónica, común, caracterizada por dolor corporal difuso y la presencia de alodinia por presión. Varios estudios de terceros de exocannabinoides en FM han indicado actividad. Por ejemplo, las medidas de dolor (por ejemplo, NRS-11, VAS para el dolor) y el Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ), que mide las limitaciones en varias actividades de la vida diaria afectadas por la FM, han demostrado la actividad de los medicamentos en los ensayos clínicos de la FM. En un estudio de 8 semanas y 40 pacientes, en comparación con el placebo, un exocanabinoide mejoró el dolor medido en un VAS de 10 cm, y mejoró el dominio de ansiedad FIQ y la puntuación total de FIQ.

- 20 En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de FM. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la fibromialgia en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Migraña

- 25 La migraña es un trastorno episódico común de dolor de cabeza y facial. Los ataques de migraña se pueden tratar de forma aguda con NSAID, acetaminofeno, una variedad de triptanos (por ejemplo, sumatriptán) y antieméticos, pero algunos pacientes de migraña tienen dolor que no responde a las opciones de tratamiento existentes. Los datos de terceros sugieren que las vías endocannabinoides pueden ser relevantes en la migraña. En pacientes con migraña crónica y dolor de cabeza por uso excesivo de analgésicos, las muestras de CSF mostraron niveles más altos de palmitoiletanolamida endocanabinoide y niveles más bajos de anandamida en comparación con los controles sanos. Además, los pacientes con un diagnóstico primario de migrañas encontraron una disminución en la frecuencia de las migrañas después de iniciar el tratamiento con marihuana.

- 35 En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la migraña. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la migraña en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

- 40 Crisis de dolor Vasooclusiva en la enfermedad de células falciformes

- 45 Se cree que la crisis dolorosa vasooclusiva es el resultado de la reología alterada de los glóbulos rojos (RBC) con oclusión de microcapilares y dolor isquémico en pacientes con enfermedad de células falciformes (SCD), una condición hereditaria debida a mutaciones en la hemoglobina adulta gene. Los datos de terceros demuestran que los comportamientos relacionados con el dolor y las alteraciones neuroquímicas en ratones que expresan hemoglobina falciforme humana se mejoran notablemente al tratar a los ratones con un agonista del receptor de cannabinoides.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de crisis dolorosa vasooclusiva en SCD. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar crisis dolorosa vasooclusiva en la enfermedad de células falciformes en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple

- Casi todos los pacientes con esclerosis múltiple (MS) de todos los subtipos tienen uno o más síntomas de espasticidad, dolor, sueño alterado, disfunción de la vejiga y fatiga. Las terapias modificadoras de la enfermedad no mejoran los síntomas. La espasticidad afecta a más del 80% de los pacientes con MS; El 34% tiene espasticidad moderada, severa o total. La espasticidad grave está relacionada con el costo y el nivel de atención, y está relacionada de manera independiente con la calidad de vida en la MS. Los datos de terceros apoyan el uso de exocannabinoides para el tratamiento de la espasticidad y el dolor de la MS.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de espasticidad, dolor, sueño alterado o disfunción de la vejiga asociada con esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar espasticidad, dolor, sueño alterado o disfunción de la vejiga asociada con esclerosis múltiple en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Dolor de pecho funcional

- El dolor torácico funcional, a veces denominado dolor torácico no cardíaco no GERD, es un trastorno gastrointestinal funcional en el que se percibe malestar en las estructuras GI superiores en el tórax. Además de consumir recursos médicos para descartar otras condiciones tratables, el dolor torácico funcional causa angustia a los pacientes. Puede tratarse con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, pero no todos los pacientes responden. En pacientes con dolor torácico funcional, un síndrome atribuido a hipersensibilidad GI, los datos de terceros mostraron que un exocannabinoide mejoró los síntomas del dolor torácico y aumentó el umbral sensorial para la distensión del esófago con globo en un estudio de 4 semanas controlado con placebo.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento dolor funcional en el pecho. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el dolor funcional en el pecho en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Artritis reumatoide y osteoartritis

- Los datos de terceros encontraron que los receptores CB1 y CB2 estaban presentes en la sinovia de pacientes con artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA). Los endocannabinoides anandamida y 2-AG se identificaron en el líquido sinovial de pacientes con AR y OA, pero no en voluntarios normales. Además, un pequeño ensayo de pacientes con AR con nabiximoles (aspersión oromucosa de THC/CBD) mostró un mejor dolor en el movimiento en reposo, un mejor sueño y una mejoría en la puntuación estándar de actividad de la enfermedad de la RA en 28 articulaciones.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de dolor e inflamación en RA y OA. En algunas realizaciones, se

divulga aquí un método para tratar la artritis reumatoide u osteoartritis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para

5 tratar el dolor de artritis reumatoide o dolor de osteoartritis en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Enfermedad de Alzheimer

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia y afecta a aproximadamente 5.3 millones de personas en los EE. UU. La agitación y la agresión son factores de riesgo para la institucionalización de pacientes con demencia. Los datos de terceros mostraron que el exocannabinoide mejoró la anorexia y disminuyó la agitación en

15 pacientes con AD y redujo la agitación nocturna. Este dato sugiere que un inhibidor de MAGL sería eficaz en pacientes con AD con demencia y agitación.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la agitación o agresión asociada a la enfermedad de Alzheimer. en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad

20 terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional (FD) es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes encontrados en la práctica clínica. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos que

25 subyacen a la generación de síntomas en la FD, incluida la hipersensibilidad visceral debido a la sensibilización central o periférica, estados inflamatorios de bajo grado, secreción alterada de hormonas gastrointestinales, predisposición genética y vaciamiento o alojamiento gástrico anormal. Los datos de terceros apoyan la hipótesis de que la función del sistema endocannabinoide está alterada en pacientes con FD.

30 En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la dispepsia funcional. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la dispepsia funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente

35 documento.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) implica una inflamación crónica de todo o parte del tracto digestivo. La IBD incluye principalmente la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ambos suelen incluir diarrea severa, dolor, fatiga y pérdida de peso. La IBD puede ser

40 debilitante y algunas veces conduce a complicaciones potencialmente mortales. Datos de terceros mostraron que la inhibición de MAGL era protectora en un modelo de ratón de IBD.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en un paciente que

45 lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Contusión del músculo esquelético

La contusión del músculo esquelético indica una fuerza de compresión directa y contundente en un músculo. Las contusiones son una de las lesiones relacionadas con el deporte más comunes. La gravedad de las contusiones varía desde contusiones cutáneas simples hasta

5

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de contusión del músculo esquelético. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar una contusión del músculo esquelético en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

10

15

En otra realización, un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descrito en el presente documento, donde la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer y dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable. En otra realización, un método para tratar el trastorno de epilepsia/convulsiones en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descritos en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descritos en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la neuromielitis óptica (NMO) en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5 o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el síndrome de Tourette en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descritos en el presente documento. En otra realización, un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descritos en el presente documento. En otra realización, un método para tratar el dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 descrito aquí.

20

25

30

35

40

45

50

En otra realización, un método para tratar el dolor agudo, el dolor inflamatorio, el dolor por cáncer, el dolor en el corazón por neuropatía periférica, el dolor central, la fibromialgia, la migraña, las crisis dolorosas vasooclusivas en la enfermedad de células falciformes, el dolor de pecho funcional, la artritis reumatoide, la artritis, dispepsia funcional, o espasticidad, dolor, trastornos del sueño o disfunción de la vejiga asociada con esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Síndrome de Tourette y trastornos crónicos de tic motor o vocal

El síndrome de Tourette (TS) es una condición del desarrollo neurológico caracterizada por tics motores y vocales crónicos con un inicio antes de los 18 años de edad. Los tics son movimientos o vocalizaciones rápidos, recurrentes, sin propósito. El trastorno de tic motor o vocal persistente son dos síndromes reconocidos caracterizados por tics vocales o motores aislados, respectivamente. En otros aspectos, las condiciones del trastorno persistente del motor o tic vocal son similares a las del TS.

Se considera en gran medida que la TS es una enfermedad de la infancia, que se inicia alrededor de los 5 años de edad. Los tics generalmente aumentan en gravedad hasta mediados de la adolescencia y luego disminuyen en la adolescencia tardía y en la vida adulta temprana. Una reevaluación objetiva de la persistencia de los tics en la edad adulta indicó que el 90% de los adultos diagnosticados como niños con TS todavía tenían tics.

TS es altamente heredable con expresión variable. Los varones son más comúnmente afectados que las mujeres, con la proporción de hombres a mujeres entre tres y cuatro a uno. La TS suele aparecer junto con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). El impacto de la TS es sustancial, con una disminución de la calidad de vida a menudo asociada con el desempleo, el bajo rendimiento, la mayor gravedad de los tic, la presencia de comorbilidades como el TOC, el TDAH, la ansiedad y la depresión.

Los estudios de imagen cuantitativa de terceros en TS han mostrado una reducción en el volumen del núcleo caudado y el adelgazamiento de las cortezas sensoriomotoras en niños y adultos. Estas observaciones sugieren que las regiones motoras corticales y la disfunción de los ganglios basales están causalmente relacionadas con la TS. Esta hipótesis está respaldada por la participación de los ganglios basales en la selección o supresión de conductas motoras, incluidas conductas o hábitos de rutina. El caudado está muy innervado por proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra, que pueden relacionarse con la utilidad clínica de los antagonistas dopaminérgicos para reducir la gravedad de los tic en la TS. La participación del sistema endocannabinoide (eCB) en la supresión de la transmisión dopaminérgica de los ganglios basales sugiere una justificación para la manipulación de este sistema receptor para obtener beneficios terapéuticos en la TS. Varios estudios de terceros describen la mejora de los síntomas de tic con la administración de cannabis o THC.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de Síndrome de Tourette, Trastorno del tic motor persistente, y Trastorno del tic vocal persistente. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Síndrome de Tourette en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Síndrome de Tourette en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Trastorno del tic motor persistente en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Trastorno del tic motor persistente en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Trastorno del tic vocal persistente en un

paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Trastorno del tic vocal persistente en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

El TDAH es una condición crónica de salud mental con falta de atención, hiperactividad y comportamiento impulsivo que ocurre en múltiples entornos y afecta la función en actividades académicas, sociales u ocupacionales. Los síntomas comienzan en la infancia y pueden persistir hasta la edad adulta. Se estima que de 8 a 11% de los niños en edad escolar en los EE. UU. tienen TDAH y el 4% de los adultos en los EE. UU. tienen TDAH en adultos. El diagnóstico se puede realizar de acuerdo con los criterios del Manual estadístico y de diagnóstico de los trastornos mentales, versión 5. Los síntomas se pueden monitorear a través de escalas de calificación específicas para el TDAH.

Los adultos con TDAH a menudo reportan una mejoría en los síntomas cuando usan cannabis y algunos reportan una preferencia por el cannabis sobre su medicación estimulante para el TDAH. Un estudio realizado por terceros en pacientes con TDAH resistentes a numerosos tratamientos farmacológicos describe una mejoría en los síntomas del TDAH con cannabis ahumado, en particular una mejora en la concentración, la impulsividad y el sueño. Otro estudio realizado por un tercero observó una mejor atención asociada con la conducción después de la administración oral de THC. Además, los pacientes con síndrome de Tourette con frecuencia tienen TDAH como condición comórbida.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

El trastorno obsesivo-compulsivo (OCD) es una condición crónica de salud mental caracterizada por pensamientos, imágenes o impulsos intrusivos recurrentes (obsesiones) que típicamente causan ansiedad o angustia, y por actos mentales o de comportamiento (compulsiones) repetitivos que el individuo siente. Impulsado a realizar. El OCD generalmente comienza en la adolescencia, persiste a lo largo de la vida de una persona y produce un deterioro sustancial en el funcionamiento debido a la naturaleza grave y crónica de la enfermedad. Se estima una prevalencia de por vida del 2% en los Estados Unidos. El diagnóstico se puede hacer de acuerdo con los criterios del Manual de diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, versión 5. Los síntomas de los objetivos se pueden monitorear a través de escalas de calificación específicas de OCD. Numerosas líneas de evidencia sugieren los circuitos cortico-estriato-tálamo-corticales a la fisiopatología del OCD. Los pacientes con OCD con frecuencia tienen el diagnóstico de un trastorno de ansiedad. Los tratamientos dirigidos a la ansiedad a menudo se consideran para el tratamiento del OCD.

Un modelo de comportamiento repetitivo en roedores relacionado con trastornos de ansiedad identificó que tanto el THC como un inhibidor de MAGL redujeron el comportamiento repetitivo, pero solo el inhibidor de MAGL no mostró disminución en el comportamiento locomotor. Los efectos fueron mediados por el receptor CB1. Además, los informes de casos de terceros de adultos con trastorno obsesivo compulsivo refractivo han descrito el beneficio con el THC oral. Un ensayo controlado de THC oral en adultos con síndrome de Tourette, a menudo acompañado de un OCD comórbido, identificó mejoras en el comportamiento obsesivo compulsivo.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar trastorno obsesivo compulsivo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar trastorno obsesivo compulsivo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Tricotilomanía

La tricotilomanía se caracteriza por la extracción repetitiva del cabello, lo que conduce a la pérdida del cabello y al deterioro funcional. Este trastorno del tirón del cabello es relativamente común y se asocia con trastornos sociales. Se ha sugerido la superposición con el síndrome de Tourette, ya que ambos grupos de diagnóstico se caracterizan por impulsos motores que son difíciles de suprimir. En un estudio realizado por un tercero, el THC oral redujo los síntomas de la tricotilomanía en un estudio clínico de etiqueta abierta, lo que indica la participación de la vía endocannabinoide.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la tricotilomanía. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la tricotilomanía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la tricotilomanía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Neuralgia del trigémino y neuralgia glossofaríngea

Una forma infrecuente de dolor neuropático crónico es la neuralgia del trigémino o neuralgia glossofaríngea. La neuralgia del trigémino (TN) o tic douloureux se caracteriza por episodios recurrentes y breves de dolores unilaterales en la distribución de una o más divisiones del quinto nervio craneal (trigeminal) o del noveno o décimo nervio craneal (glossofaríngeo). Muchos casos son causados por la compresión vascular del nervio que conduce a los síntomas. Otras causas pueden ser una infección (por ejemplo, herpes zóster), después de un trauma o debido a un tumor. Las lesiones por desmielinización, como las que se encuentran en la esclerosis múltiple, también pueden causar neuralgia del trigémino al establecer la generación de impulsos del nervio ectópico en el tronco cerebral.

El TG es considerado una de las aflicciones más dolorosas del hombre. Los datos de terceros sugieren que la neuralgia del trigémino refractaria responde a la medicina basada en el cannabis.

- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la neuralgia del trigémino o neuralgia glossofaríngea. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la neuralgia del trigémino en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la neuralgia del trigémino en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la neuralgia glossofaríngea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la neuralgia glossofaríngea en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Lesión cerebral traumática (TBI)

- La lesión cerebral traumática (TBI) es una de las principales causas de muerte en América del Norte para menores de 45 años. Los sobrevivientes pueden vivir con discapacidades significativas, lo que resulta en una importante carga socioeconómica.

- La fisiopatología de la lesión cerebral relacionada con TBI se divide en dos conceptos separados de lesión cerebral primaria y lesión cerebral secundaria. El daño cerebral agudo después de una lesión cerebral traumática El TBI se debe a una lesión primaria, que es el resultado de la fuerza mecánica externa que conduce a la contusión, laceración y la coagulopatía.

- La lesión cerebral secundaria sigue inmediatamente a la lesión primaria, que está mediada por una compleja cascada de respuestas moleculares, celulares e inmunitarias, que produce neuroinflamación, excitotoxicidad, estrés oxidativo, alteración de la homeostasis del calcio, disfunción mitocondrial, lesión neuronal y muerte neuronal. Los episodios repetitivos de TBI leve se encuentran en combatientes militares y eventos deportivos, y pueden conducir a encefalopatía traumática crónica o "demencia pugilística". La encefalopatía traumática crónica (CTE, por sus siglas en inglés) está marcada clínicamente por el deterioro de la memoria, la labilidad emocional, los cambios de personalidad y, eventualmente, puede progresar a demencia. Patológicamente, estos cambios se caracterizan por atrofia, depósitos de proteínas anormales compuestas de beta-amiloide, tau fosforilada y proteína de unión al ADN de respuesta de transactivación 43 (TDP-43). Se pueden véase cambios patológicos similares años después de un solo episodio de TBI. La interrupción del proceso de lesión cerebral secundaria ha sido el foco de los tratamientos neuroprotectores para prevenir las consecuencias de la TBI.

- En las respuestas al daño secundario, la respuesta inflamatoria asociada con otros procesos probablemente juega un papel clave en la causa de la neuropatología después de una TBI. La inflamación ha sido reconocida como uno de los sellos distintivos importantes en TBI. Los marcadores proinflamatorios, como las citoquinas interleucina (IL) -1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), y las quimiocinas liberadas por las células astrogiales activadas

y los leucocitos infiltrados en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo se elevan fuertemente después de la TBI, y pueden correlacionarse con el resultado. Los cambios histológicos encontrados en el estado crónico demuestran enredos neurofibrilares y agregados de proteína tau. La encefalopatía traumática crónica ahora se considera una "tauopatía", con una similitud

5 histológica con las características observadas en otras enfermedades degenerativas con agregados de proteína tau. La intervención apropiada y oportuna durante esta ventana crítica después de la lesión primaria después de una TBI puede reducir significativamente el daño cerebral secundario y, eventualmente, prevenir la aparición de CTE.

10 Los datos de terceros mostraron que la inhibición de MAGL reducía la neuroinflamación generalizada en varios modelos animales de AD. La acción de un inhibidor de MAGL se probó en un modelo de ratón válido de lesión de cabeza cerrada leve repetida. Este modelo mostró deterioro en la función neurológica de los animales, incluidas pruebas de aprendizaje y memoria especiales. En otros datos de terceros, un inhibidor de MAGL también mejoró la

15 función cognitiva y redujo la neuroinflamación, la neurodegeneración, la acumulación de fosfo-tau y los agregados de TDP-43 en diversas regiones del cerebro.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la lesión cerebral traumática. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la lesión cerebral traumática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la lesión cerebral traumática en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del

20 Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (AD) a menudo se clasifica como una tauopatía secundaria junto con la encefalopatía traumática crónica causada por la lesión cerebral traumática. La característica patológica de los ovillos neurofibrilares en la AD está compuesta de proteína tau hiperfosforilada que inhibe la función de los microtúbulos. Los extractos de proteína tau mutante en ratones llevan a la propagación de la patología tau a otras regiones del cerebro. Existen múltiples enfoques para controlar la hiperfosforilación de tau en un ensayo clínico para la OCD. Estos incluyen la inmunización pasiva y activa contra la fosfo-tau, los inhibidores de las tau quinasas, la inhibición de la O-glcNAcylation y las moléculas pequeñas que pueden desagregar los filamentos de tau y los ovillos.

Los datos de terceros han demostrado que la inhibición de MAGL reduce la activación microglial, la neurodegeneración y las anomalías de comportamiento en estos ratones. Se observaron beneficios similares de la inhibición de MAGL en un modelo de ratón genético distinto de AD (PS1/APP⁺).

40 En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer en un

45 paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Tauopatías primarias

- 5 Las tauopatías primarias incluyen parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal y demencia frontotemporal (FTD). Las tauopatías secundarias incluyen la encefalopatía traumática crónica y la enfermedad de Alzheimer.

10 La demencia frontotemporal (FTD) es un trastorno clínico y neuropatológicamente diverso caracterizado por trastornos en el comportamiento de la personalidad y el lenguaje. En pacientes menores de 65 años, es una causa igualmente común de demencia como la enfermedad de Alzheimer. La degeneración de los lóbulos frontal y temporal ocurre, y se correlaciona relativamente bien con el síndrome clínico, pero no con el subtipo patológico. FTD es un término general que incluye un espectro clínico que incluye la variante de comportamiento FTD (bvFTD) que compromete el 50% de los casos, y tres formas de afasia primaria progresiva que se distinguen por el tipo de deficiencia del lenguaje.

- 15 La degeneración lobar frontotemporal (FTLD) es el diagnóstico patológico asociado con el espectro clínico. Atrofia y pérdida neuronal, pérdida de mielina y gliosis se observan en los lóbulos frontal y temporal. El rasgo patológico característico en la FTLD es la presencia de inclusiones anormales de proteínas gliales e intra-neuronales que consisten en agregados de tau hiperfosforilada o la proteína de unión al ADN de respuesta de transactivación, TDP-43, o
- 20 proteinopatía FUS.

25 La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es un síndrome motor neurodegenerativo infrecuente que tiene algunas características de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural). La PSP consiste en cambios motores y cognitivos. Los aspectos motores incluyen disfagia, rigidez, distonía axial, una marcha característica y caídas. Una característica motora única es una oftalmoplejía supranuclear (debilidad en los movimientos oculares conjugados verticales) que se manifiesta como un aspecto facial característico de sorpresa constante. Los cambios cognitivos similares a los de bvFTD se producen en PSP. Las características patológicas son la pérdida neuronal y la gliosis en los ganglios basales, el cerebelo, el tronco cerebral y, en menor medida, la corteza. En estudios de imagen de

30 terceros, los pacientes con PSP muestran una atrofia marcada del cerebro medio. Se han descrito numerosas anomalías neuroquímicas, incluida la reducción de las neuronas de acetilcolina y una disminución de las neuronas dopaminérgicas que se proyectan hacia el estriado. Las neuronas gabérgicas se reducen. Los cambios ultraestructurales muestran una agregación de tau fosforilada en las neuronas (ovillos neurofibrilares globosos que son filamentos rectos únicos), oligodendrocitos (cuerpos enrollados) y astrocitos (astrocitos empenachados). Estos cambios parecen dañar las neuronas que expresan varios neurotransmisores. La proteína tau se encuentra en niveles más bajos en el LCR. La progresión de la enfermedad es rápida y los pacientes se vuelven dependientes en 3-4 años con la muerte a los 6-12 años después de la presentación.

- 40 En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de las tauopatías primarias. En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento tienen eficacia en el tratamiento de la parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal o demencia frontotemporal. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la parálisis supranuclear progresiva en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad
- 45 terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la parálisis supranuclear progresiva en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la degeneración corticobasal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la degeneración corticobasal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la demencia frontotemporal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la demencia frontotemporal en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular provoca la muerte neuronal cuando se bloquea el suministro de sangre a una parte del cerebro. El accidente cerebrovascular isquémico es más común que el accidente cerebrovascular hemorrágico, y la aterosclerosis es la causa más común de enfermedad local dentro de las arterias que irrigan el cerebro. Al igual que la lesión cerebral traumática, la fisiopatología del accidente cerebrovascular se divide conceptualmente en dos áreas, un área primaria estrictamente dependiente de la irrigación sanguínea y un área secundaria del cerebro en riesgo debido a la elaboración de factores debidos a neuronas agonizantes, glía activada y células astrocíticas, y el influjo celular inflamatorio.

Los datos de terceros mostraron que el tratamiento previo con un inhibidor de MAGL protegía la lesión cerebral isquémica hipóxica en ratas neonatales. Otro modelo de neuroprotección es examinar los efectos de las lesiones tóxicas en las células de los ganglios de la retina en el ojo. Las células de los ganglios de la retina son neuronas que son altamente sensibles a la isquemia. Los inhibidores de MAGL elevan el endocannabinoide 2-AG que actúa como un agonista en los receptores CB1 y CB2. Los agonistas del receptor CB1 previenen la muerte de las células de los ganglios de la retina. El papel fisiológico de los cannabinoides es servir como mecanismo de retroalimentación de la neurotransmisión excesiva, lo que limita la neurotoxicidad excitadora en el cerebro.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia para mejorar el resultado funcional después de un accidente cerebrovascular. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para mejorar el resultado funcional después de un accidente cerebrovascular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para mejorar el resultado funcional después de un accidente cerebrovascular en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Esclerosis lateral amiotrófica

- La esclerosis lateral amiotrófica (ALS), también conocida como enfermedad de Lou Gehrig, es un trastorno neurodegenerativo rápidamente progresivo caracterizado por la pérdida selectiva de neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal, que conduce a una parálisis completa y muerte generalmente entre 3-5 Años desde el diagnóstico. Si bien la mayoría de los casos de ELA son esporádicos, se reconoce un número creciente de formas familiares de la enfermedad (~ 10% del total de casos), incluidas las causadas por mis mutaciones en los genes que codifican la superóxido dismutasa-1 (SOD-1), TAR Proteína de unión al ADN-43 (TDP-43), o FUS (fusionada en el sarcoma), así como por una expansión repetida de hexanucleótidos en la región no codificante del gen C9ORF72. La enfermedad aún carece de un tratamiento efectivo para los síntomas y/o la progresión de la enfermedad. En el modelo de ratón de ALS (G93A) SOD-1, el tratamiento con exocannabinoides Δ^9 -THC, cannabinalol, WIN55,212-2 o AM1241, así como el aumento de los cannabinoides endógenos a través de la ablación genética de la enzima de degradación de endocannabinoides, tienen todo demostrado retrasar significativamente la progresión de la enfermedad. Los estudios de terceros de pacientes con ALS que se automedican con cannabis han informado un alivio de los síntomas relacionados con la ALS, incluidos dolor, calambres, espasticidad y babeo excesivo. El potencial de modificación de la enfermedad en la ALS también se ha demostrado en un estudio clínico aleatorizado que utiliza los puntos finales de muerte o el tiempo hasta la traqueotomía.
- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) o síntomas relacionados con la ALS. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) o síntomas relacionados con la ALS en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS) o síntomas relacionados con la ALS en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Enfermedad de Huntington

- La enfermedad de Huntington (HD) es un trastorno neurodegenerativo genético, fatal y progresivo caracterizado por trastornos cognitivos, psiquiátricos y motores. La HD es causada por una expansión de la repetición de CAG del trinucleótido polimórfico en el gen de la huntingtina y se hereda de manera autosómica dominante. Hay aproximadamente 30,000 personas en los Estados Unidos que se presentan con la enfermedad, y otras 200,000 corren el riesgo de heredarla. Los medicamentos para el alivio sintomático en la HD están actualmente disponibles pero son limitados, y ningún tratamiento puede prevenir el deterioro asociado con la enfermedad. Los datos de terceros han demostrado que los cannabinoides exógenos, como el cannabidiol y los agonistas farmacológicos CB1/CB2 proporcionan neuroprotección en una variedad de modelos animales de HD (por ejemplo, ratones R6/2, ratones con lesiones de quinolinato, ratas con lesiones de 3-nitropropionato o malonato).

- En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la enfermedad de Huntington en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la enfermedad de Huntington en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del

Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Glaucoma

El glaucoma es un grupo de neuropatías ópticas caracterizadas por la pérdida selectiva de células ganglionares de la retina (RGC) y el daño progresivo del nervio óptico que conduce a una pérdida irreversible del campo visual y ceguera. La presión ocular intraocular elevada (IOP) constituye un factor de riesgo importante para el daño del nervio óptico en el glaucoma. Todos los tratamientos de glaucoma aprobados actualmente funcionan al modular la IOP sin evitar directamente la pérdida de RGC. Los datos de la tercera parte han demostrado los efectos reductores de la IOP de los agonistas sistémicos y tópicos de los receptores de cannabinoides en humanos, primates no humanos y roedores. También se ha demostrado que los aumentos en el cannabinoide endógeno 2-araquidonoilglicerol (2-AG) después de la inhibición de MAGL también reducen la IOP de forma similar en ratones.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de glaucoma. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar glaucoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el glaucoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (AD), también conocida como eczema, es un trastorno inflamatorio crónico común de la piel asociado con la disfunción del sistema inmunológico del cuerpo. La AD afecta hasta al 20% de los niños, pero puede extenderse hasta la edad adulta y afecta hasta al 3% de los adultos. En AD la piel se vuelve extremadamente picazón. Los rasguños excesivos provocan enrojecimiento, hinchazón, agrietamiento, “llanto” del líquido claro y formación de costras en la piel. Un sistema de señalización endocannabinoide funcional está presente en la piel y media en múltiples aspectos de la biología de la piel. Los estudios de terceros indican que los receptores CB1 y CB2 están regulados al alza en la dermatitis atópica y que el sistema endocannabinoide ejerce un efecto protector en los modelos de alergia cutánea. Además, se ha demostrado que los inhibidores de MAGL pueden disminuir la actividad de MAGL y aumentar los niveles de 2-AG en la piel de roedores.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de la dermatitis atópica. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la dermatitis atópica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la dermatitis atópica en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Prurito

El prurito, o picazón, es una sensación desagradable que causa el deseo de rascarse. El prurito es un síntoma común y molesto de muchos trastornos de la piel (p. Ej., la dermatitis atópica), pero también está asociado con muchas enfermedades sistémicas (p. Ej.,

Enfermedades hepáticas y renales), neurogénicas (p. Ej., Neuralgia herpética, cirugía, accidente cerebrovascular) y farmacológica (prurito inducido por opioides) orígenes. A pesar de una variedad de causas, el prurito está mediado por una vía sensorial común en el sistema nervioso que se cree que está regulada por el sistema endocannabinoide. En estudios en humanos realizados por terceros, la aplicación tópica de un potente agonista mixto CB1 y CB2 redujo la picazón inducida por histamina. Además, se ha demostrado que los antagonistas de CB1 promueven el rascado en roedores, mientras que los agonistas reducen el prurito en modelos de roedores.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de el prurito. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el prurito en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el prurito en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (PD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta a los ganglios basales. Los síntomas motores característicos de la PD incluyen temblor, rigidez, bradicinesia y rigidez muscular. Los síntomas motores de la PD son causados predominantemente por alteraciones en la sustancia negra, incluida la muerte de neuronas dopaminérgicas nigral. El tratamiento actual de la PD, como las terapias de reemplazo de dopamina, sirve para aliviar los síntomas, pero no se dispone de terapias que modifiquen la enfermedad. Se ha encontrado que los cannabinoides exógenos tienen efectos beneficiosos sobre los síntomas de la PD. Por ejemplo, en un estudio observacional abierto de terceros, se encontró que el cannabis fumado imparte una mejora significativa en el temblor, la rigidez y la bradiquinesia en pacientes con dolor y temblor severos relacionados con la PD que no estaban suficientemente controlados por los medicamentos actuales contra el Parkinson. También se observó una mejora significativa después del consumo de cannabis en las puntuaciones de dolor y sueño. Preclínicamente, los cannabinoides exógenos y los inhibidores de MAGL producen efectos protectores modificadores de la enfermedad en modelos de roedores parkinsonianos.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método de la enfermedad de Parkinson en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Autismo

El trastorno del espectro autista (ASD) es un grupo de trastornos comunes del desarrollo neurológico caracterizados por conductas repetitivas y deficiencias con la interacción y comunicación social. El autismo afecta a aproximadamente 22 millones de personas en todo el mundo y aproximadamente el 1.5% de los niños en los Estados Unidos. Los síntomas varían mucho entre los individuos, pero comienzan en la primera infancia y afectan el funcionamiento

diario. El autismo tiene un fuerte vínculo genético y numerosos genes se han asociado con el trastorno, incluidas más de 30 mutaciones en los genes de neuroligina 1-4, que son moléculas de adhesión celular post-sinápticas que controlan las propiedades sinápticas. En datos de terceros de ratones que tienen mutaciones asociadas con el autismo en neuroligina-3, la señalización endocannabinoide tónica se ve dramáticamente dañada, lo que lleva a una actividad sináptica inhibitoria excesiva.

5

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de el autismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el autismo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar el autismo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

15

Opioides ahorradores de dolor

El uso clínico de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor está asociado con responsabilidades clínicas graves que incluyen estreñimiento, depresión respiratoria, prurito, tolerancia, abuso y adicción. El abuso de opioides recetados se considera una crisis de salud pública, ya que aproximadamente 2.1 millones de personas en los Estados Unidos sufren trastornos relacionados con el uso de sustancias relacionadas con analgésicos opioides recetados. Una estrategia para reducir los efectos secundarios negativos de los opioides es reducir la dosis de opioide necesaria para controlar adecuadamente el dolor mediante la combinación con otro agente antinociceptivo.

20

Los inhibidores de MAGL son eficaces como monoterapia en múltiples modelos de dolor, incluidos los modelos de dolor agudo, neuropático, inflamatorio y de cáncer. También se ha demostrado que la inhibición de MAGL produce modelos de dolor preclínico que ahorran opioides. En el modelo de dolor neuropático de la lesión constrictiva crónica (CCI) en ratones, el tratamiento combinado con un inhibidor de MAGL y la morfina opioide dio como resultado mejoras sinérgicas en la eficacia en comparación con el tratamiento de cualquiera de los Compuestos solos. La combinación de inhibición de MAGL y morfina no produjo reducciones similares a los opioides en la motilidad gástrica, produjo efectos cannabimiméticos en el ensayo de discriminación de fármacos ni experimentó tolerancia luego de una dosis repetida.

30

En el modelo de dolor agudo con formalina en ratas, la inhibición de MAGL potenció sinérgicamente la actividad de la morfina opioide. En este estudio, las dosis del inhibidor de MAGL y la morfina que no fueron efectivas como monoterapia, produjeron efectos antinociceptivos significativos en combinación, lo que sugiere que los inhibidores de MAGL permiten un alivio adecuado del dolor en pacientes con una carga de fármacos opioides sustancialmente reducida. Como los efectos secundarios de los fármacos opioides dependen de la dosis, en algunas realizaciones este efecto ahorrador de opioides reduce los efectos secundarios agudos asociados con los analgésicos opioides, como el estreñimiento, el mareo, el estreñimiento, la sedación y la sequedad de boca, y reduce el potencial de surgimiento de las consecuencias negativas del uso de opioides a largo plazo, incluida la dependencia, la abstinencia y la muerte por sobredosis.

40

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos en el presente documento potencian sinérgicamente la actividad de un analgésico opioide. En algunos casos, los inhibidores de MAGL descritos aquí reducen los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método de potenciación sinérgica de la actividad de un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con

45

un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método de potenciación sinérgica de la actividad de un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método de reducir los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método de reducir los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

Distonías

Las distonías son un grupo heterogéneo de trastornos del movimiento, conceptualmente recharacterizados a fines de la década de 1980 por la supuesta afectación de los ganglios basales y caracterizados clínicamente por contracciones musculares sostenidas o intermitentes que causan movimientos anormales, a menudo repetitivos, posturas, o ambos. Los movimientos distónicos suelen estar modelados, retorcidos y pueden ser temblorosos. La distonía a menudo se inicia o empeora con la acción voluntaria y se asocia con la activación muscular por desbordamiento.

Las distonías pueden clasificarse en función de las características clínicas (edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal, coexistencia de otros trastornos del movimiento y otras manifestaciones neurológicas) y características etiológicas (otra patología del sistema nervioso y el patrón de herencia). Las distonías primarias surgen en los niños, a menudo son sistémicas y pueden ir acompañadas de otras características clínicas, como la espasticidad o encefalopatía, y pueden tener una base genética. Las distonías primarias en los adultos suelen estar aisladas, relacionadas con actividades practicadas, y más comunes que las de los niños, y son idiopáticas y no progresivas. Ejemplos de distonías aisladas primarias son el blefaroespasma, la distonía cervical (tortícolis) y el calambre del escritor. Existe una necesidad insatisfecha en las distonías para los medicamentos orales que mejoran la función.

En algunas realizaciones, los inhibidores de MAGL descritos aquí tienen eficacia en el tratamiento de distonía. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar distonía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En algunas realizaciones, se divulga aquí un método para tratar distonía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

En otra realización es un método para tratar el síndrome de Down en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En otra realización es un método para tratar el síndrome de Down en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1,

Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

En otra realización es un método para bajar la presión ocular intraocular (IOP) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En otra realización es un método para bajar la presión ocular intraocular (IOP) en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento. En otra realización es un método para tratar glaucoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En otra realización es un método para tratar glaucoma en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

En otra realización es un método para tratar el síndrome de dolor regional complejo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. En otra realización es un método para tratar el síndrome de dolor regional complejo en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto 1, Compuesto 2, Compuesto 3, Compuesto 4, Compuesto 5, o Compuesto 6 descrito en el presente documento.

En ciertas realizaciones, un Compuesto divulgado utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los Compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos aquí, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5, o Compuesto 6.

Los Compuestos descritos se administran a pacientes (animales y humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para el uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con el Compuesto o la composición particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la condición que se trata, la edad y condición del paciente, medicación concurrente o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores, siendo la dosis apropiada a la discreción del médico asistente. Para tratar las condiciones y enfermedades clínicas señaladas anteriormente, se divulga aquí un compuesto contemplado se administra por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, por inhalación en aerosol o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

Terapias Combinadas

En el presente documento también se contemplan terapias de combinación, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto descrito y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limitan a, la acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en

combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (generalmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea se lleva a cabo, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, una tableta o cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier vía apropiada que incluye, entre otras, las vías orales, las vías intravenosas, las vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Se administran los agentes terapéuticos por la misma ruta o por diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran oralmente. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran oralmente o todos Los agentes terapéuticos se administran mediante inyección intravenosa.

La terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se realiza en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación se administran a un paciente de forma simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los ingredientes activos están presentes en portadores farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que se administran simultánea o secuencialmente.

[00339] Por ejemplo, e.g., para el tratamiento contemplado del dolor, un compuesto descrito se coadministra con otro agente terapéutico para el dolor, como un opioide, un modulador del receptor de cannabinoides (CB1 o CB2), un inhibidor de la COX-2, acetaminofeno y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Las terapias adicionales, por ejemplo, para el tratamiento del dolor que se administran conjuntamente, incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otros agentes terapéuticos contemplados para co-administración incluyen la aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un antidepresivo tricíclico, tal como la imipramina, la amitriptilina o la desipramina. En algunas realizaciones, el 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal

farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, tal como duloxetina, milnacipran, venlafaxina o clomipramina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor alfa-2-delta, tal como la gabapentina o la pregabalina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un medicamento antiepiléptico, tal como topiramato, lamotrigina, levetiracetam, valproato, clonazepam, oxcarbazina o carbamazepina.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un opioide, tal como morfina, codeína, oxicodona, oximorfona, tramadol, tapentadol, metadona o fentanilo.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con acetaminofeno. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, como ibuprofeno, naproxeno, celecoxib o diclofenaco. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, como tofacitinib, leflunomida o metotrexato.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con exo-cannabinoides, tales como delta-9-THC oral y nabiximoles (Sativex).

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un relajante muscular como el baclofeno y la tizanidina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con diazepam.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agente procinético, como metoclopramida, domperidona o itoprida. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agonista de 5-HT₄, como tegaserod o mosapride. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con buspirona.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un neuroléptico, como pimozida, olanzapina, risperidona o quetiapina.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de la colinesterasa, como donepezil, rivastigmina o galantamina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un antagonista de NMDA, como la memantina.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con terapia de reemplazo de dopamina, como levodopa o carbidopa-levodopa. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT), como la tolcapona o la entacapona. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agonista de la dopamina, como bromocriptina, pramipexol o ropinirol. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) B, como la selegilina o la rasagilina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agente anticolinérgico, como benztropina, trihexifenidilo o prociclidina.

En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un antagonista de la dopamina, como el haloperidol, la pimozida o la flufenazina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

- (trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de VMAT2 que agota la dopamina, como la tetrabenazina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agonista alfa adrenérgico, como clonidina o guanfacina.
- En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram o escitalopram. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un estimulante, como el metilfenidato, la dextroanfetamina o la lisdexanfetamina. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un antidepresivo, como bupropion o atomoxetine.
- En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un agonista de serotonina 1b / 1d. En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un triptán, como el sumatriptán o el zolmitriptán.
- En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un inhibidor de glutamato, como el riluzol.
- En algunas realizaciones, 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, tales como el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6 se coadministran con un antihistamínico H1, como la difenhidramina, hidroxizina, cetirizina, loratadina o desloratadina.

Kits/Artículos de Fabricación

- Para su uso en los métodos terapéuticos de uso descritos en este documento, los kits y artículos de fabricación también se describen en este documento. Tales kits incluyen un portador, paquete o contenedor que está compartimentado para recibir uno o más contenedores, como viales, tubos y similares, cada uno de los contenedores que comprende uno de los elementos separados que se utilizarán en un método descrito aquí. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. En una

realización, los recipientes se forman a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de embalaje para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.323.907. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento previstos.

En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El Compuesto o la composición descrita en el presente documento se envasa solo, o se empaqueta con otro Compuesto u otro ingrediente o aditivo. En algunas ocasiones, el paquete contiene uno o más recipientes llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas. En algunas situaciones, el paquete comprende una lámina de metal o plástico, como un blister. En algunos casos, el paquete o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración, como instrucciones para administrar los compuestos o composiciones para tratar una enfermedad neoplásica. En algunos casos, el paquete o dispensador se acompaña con un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento. Para la administración humana o veterinaria. Por ejemplo, tal aviso, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para medicamentos recetados, o el folleto del producto aprobado. Algunas composiciones incluyen un Compuesto descrito aquí formulado en un vehículo farmacéutico compatible, se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se marcan para el tratamiento de una condición indicada.

Por ejemplo, el o los contenedores incluyen el Compuesto 1, el Compuesto 2, el Compuesto 3, el Compuesto 4, el Compuesto 5 o el Compuesto 6, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en este documento. Dichos kits incluyen opcionalmente una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en este documento.

Un kit típicamente incluye etiquetas que enumeran el contenido y/o las instrucciones de uso, y las inserciones en el paquete con las instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

En una realización, una etiqueta está en o asociada con el contenedor. En una realización, una etiqueta está en un contenedor cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están pegados, moldeados o grabados en el propio contenedor; una etiqueta está asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el contenedor, por ejemplo, como un prospecto. En una realización, se usa una etiqueta para indicar que los contenidos se van a usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica las instrucciones de uso de los contenidos, como en los métodos descritos en este documento.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un paquete o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El paquete, por ejemplo, contiene una lámina de metal o plástico, como un blister. En una realización, el paquete o dispositivo dispensador está acompañado por instrucciones para la administración. En una realización, el paquete o dispensador también está acompañado con un aviso asociado con el contenedor en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta

de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del Medicamento para la administración humana o veterinaria. Dicha notificación, por ejemplo, es la etiqueta aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos para medicamentos recetados, o el prospecto del producto aprobado. En una

5 realización, las composiciones que contienen un Compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se preparan, se colocan en un recipiente apropiado y se marcan para el tratamiento de una condición indicada.

Ejemplos

Lista de abreviaturas

10 Como se usó anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

	ACN o MeCN	acetonitrilo
	Bn	bencilo
15	BOC o Boc	tert-butil carbamata
	t-Bu	tert-butilo
	Cy	ciclohexilo
	DCE	dicloroetano (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
	DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
20	DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
25	equiv	equivalente(s)
	Et	etilo
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOH	etanol
	EtOAc	acetato de etilo
30	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	Me	metilo
	MeOH	metanol
	MS	espectroscopia de masas
35	RMN	resonancia magnética nuclear
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión en fase reversa
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina

40 I. Síntesis química

A menos que se indique otra cosa, los reactivos y solventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y artículos de vidrio secados al

horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en sílica gel, a menos que se indique otra cosa.

5 Ejemplo 1. Preparación del Compuesto 1 (Forma 1) [[base libre]]

La preparación del Compuesto 1 se describe en el documento WO 2013/103973, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

Ejemplo 2. Preparación del Compuesto 2 (Forma 1) [[mono-HCl]]

10 Al Compuesto 1 (20.0 g) en 9 v/p de tert-butilmetil éter se añadió HCl concentrado (1,06 eq) a 35 ° C. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter de tert-butilmetilo. El sólido se secó para dar el Compuesto 2 (19,3 g, 90%).

Ejemplo 3. Preparación del Compuesto 3 (Forma 1) [[bis-HCl]]

El Compuesto 3 se preparó de una manera similar a la descrita para el Compuesto 2 en el Ejemplo 2, excepto que se usaron 5 equivalentes de HCl en el procedimiento.

15 II. Caracterización de Compuestos.

Ejemplo 1: Difracción de rayos X en polvo (XRPD)

20 El análisis de XRPD se llevó a cabo en un PANalytical X'pert pro, escaneando las muestras entre 3 y 35 ° 2θ. El material se comprimió suavemente en una placa de múltiples pocillos con película de polímero de Kapton o Mylar para soportar la muestra. La placa de múltiples pocillos se cargó luego en un difractómetro PANalytical en modo de transmisión y se analizó, utilizando las siguientes condiciones experimentales:

Origen de datos sin procesar: medición por XRD (*.XRDML)

	Eje de barrido:	Gonio
	Posición de inicio [°2θ]:	3.0066
25	Posición final [°2θ]:	34.9866
	Tamaño de etapa [°2θ]:	0.0130
	Tiempo de etapa de escaneo [s]:	18.8700
	Tipo de escaneado:	Continuo
	Modo PSD:	Barrido
30	Longitud PSD [°2θ]:	3.35
	Compensación [°2θ]:	0.0000
	Tipo de hendidura de divergencia:	Fixed
	Tamaño de hendidura de divergencia [°]:	1.0000
	Temperatura de medición [°C]:	25.00
35	Material ánodo:	Cu
	K-Alpha1 [Å]:	1.54060

	K-Alpha2 [Å]:	1.54443
	K-Beta [Å]:	1.39225
	Relación K-A2/K-A1:	0.50000
	Configuraciones del generador:	40 mA, 40 kV
5	Radio del goniómetro [mm]:	240.00
	Foco de dist-Endidura de Diverg. [mm]:	91.00
	Monocromador de haz incidente:	No
	Rotación:	No
10	El análisis de XRPD (Figura 1) de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró que la base libre es cristalina.	
	El análisis de XRPD (Figura 9) de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró que esta forma del mono-hidrocloruro es cristalina.	
	El análisis de XRPD (Figura 28) de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró que esta forma del mono-hidrocloruro es cristalina.	
15	El análisis de XRPD (Figura 17) de la Forma 1 del Compuesto 3 mostró que esta forma del bis-hidrocloruro es cristalina.	
	El análisis de XRPD (Figura 30) de la Forma 1 del Compuesto 4 mostró que esta forma del besilato es cristalina.	
20	El análisis de XRPD (Figura 31) de la Forma 1 del Compuesto 4 mostró que esta forma del besilato es cristalina.	
	El análisis de XRPD (Figura 38) de la Forma 1 del Compuesto 5 mostró que esta forma del mesilato es cristalina	
	El análisis de XRPD (Figura 42) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró que esta forma del fumarato es cristalina.	
25	El análisis de XRPD (Figura 46) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró que esta forma del fumarato es cristalina.	
	El análisis de XRPD (Figura 49) de la Forma 3 del Compuesto 6 mostró que esta forma del fumarato es cristalina.	
30	Ejemplo 2: Microscopía de luz polarizada (PLM)	
	La presencia de cristalinidad (birrefringencia) se determinó utilizando un microscopio de polarización Olympus BX50, equipado con una cámara Motic y un software de captura de imágenes (Motic Images Plus 2.0). Todas las imágenes fueron grabadas utilizando la lente objetivo 20x, a menos que se indique otra cosa.	
35	El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una placa.	
	El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró partículas birrefringentes de morfología de tipo aguja/malla.	

El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una placa.

El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 3 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una varilla.

- 5 El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una placa.

El análisis PLM de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una placa.

- 10 El análisis por PLM de la Forma 3 del Compuesto 6 mostró partículas birrefringentes de morfología similar a una placa.

Ejemplo 3: Análisis termovigimétrico (TGA)

- 15 Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en una bandeja de aluminio abierta y se cargaron en un analizador térmico termogravimétrico/diferencial (TG/DTA) simultáneo y se mantuvieron a temperatura ambiente. La muestra se calentó luego a una tasa de 10 ° C/min de 25 ° C a 300 ° C o de 20 ° C a 300 ° C, tiempo durante el cual se registró el cambio en el peso de la muestra junto con cualquier evento térmico diferencial (DTA). Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a una tasa de flujo de 100 o 300 ml/min.

- 20 La TGA (Figura 2) de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró una pérdida de masa muy pequeña de 0,1% hasta ca. 140 ° C antes de la degradación. DTA mostró una única endoterma con temperatura de inicio a ca. 81,4 ° C.

- 25 La TG/DTA (Figura 10) de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró una pequeña pérdida de peso del 0,3%, probablemente debido a la pérdida del solvente residual (agua), seguida de una pérdida del 8,3% antes de la degradación. DTA mostró una amplia endoterma con inicio a ca. 159.4 ° C. El inicio correspondió con los datos DSC recibidos en el Ejemplo 4.

- La TGA (Figura 18) de la Forma 1 del Compuesto 3 mostró una pérdida del 1.2% (probable solvente residual/agua), seguida de una pérdida del 8.2% asociada con la primera endoterma. DTA mostró una amplia endoterma, con inicio a ca. 89,3 ° C y otra endoterma con inicio a ca. 171.9 ° C. Se requeriría un 3,2% para un monohidrato y un 6,0% para la pérdida de HCl.

- 30 El TG/DTA (Figura 44) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró una endoterma aguda con inicio a 128.1 ° C y pico a 133.4 ° C.

El TG/DTA (Figura 48) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró un amplio evento térmico con un inicio a alrededor de 75 ° C, que corresponde a una pérdida de masa del 8,1%.

- 35 El TG/DTA (Figura 51) de la Forma 3 del Compuesto 6 mostró un amplio evento térmico con un inicio a 106 ° C que corresponde a una pérdida de masa del 6,5%. Se observa un evento térmico a alrededor de 200 ° C que corresponde a la sublimación del sólido que resulta en una pérdida de masa completa.

Ejemplo 4: Calorimetría de barrido diferencial (DSC)

- 40 Se pesaron aproximadamente 5 mg de material en una bandeja de DSC de aluminio y se sellaron de forma no hermética con una tapa de aluminio perforada. Luego, la bandeja de muestra se cargó en un Seiko DSC6200 (equipado con un refrigerador), se enfrió y se mantuvo a 25 ° C. Una vez que se obtuvo una respuesta de flujo de calor estable, la muestra

y la referencia se calentaron a 160 ° C o 175 ° C o 200 ° C o 205 ° C o 215 ° C o 220 ° C a una tasa de barrido de 10 ° C/min y la respuesta de flujo de calor resultante monitorizada.

Para el Compuesto 1, la muestra se analizó durante 1,5 ciclos. Se utilizó nitrógeno como gas de purga, a una tasa de flujo de 50 ml/min. El análisis DSC (Figura 3) de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró una endotermia aguda con temperatura de inicio a 80.3 ° C.

5

El análisis por DSC (Figura 11) de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró una endotermia aguda con una temperatura de inicio de 181.6 ° C seguida de un pico a 192.6 ° C. Esto ocurrió a una temperatura más alta que con DTA y podría deberse a las diferentes preparaciones: el análisis DSC se realizó en una bandeja cerrada con orificio (no herméticamente), mientras que el TG/DTA se llevó a cabo en un entorno de bandeja abierta.

10

El material del Compuesto 2 (Forma 1) también se calentó a 140 ° C y se dejó enfriar. El material fue analizado por XRPD (Figura 12), para determinar cualquier cambio de forma, que podría ser consistente con una transición sólido-sólido. El material se mostró para permanecer sin cambios.

15

El análisis por DSC (Figura 19) de la Forma 1 del Compuesto 3 mostró una endoterma con inicio a 154.3 ° C. Los datos recibidos muestran valores de 168.23 ° C y 170.69 ° C. Los eventos más altos en el análisis de DSC pueden reflejar las diferentes preparaciones: el análisis de DSC se realizó en una bandeja cerrada con orificio (no herméticamente), mientras que la TGA se llevó a cabo en una bandeja abierta.

20

El análisis por DSC (Figura 45) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró una endoterma con inicio a 126.4 ° C. El análisis de DSC se realizó en una bandeja cerrada con orificio (no herméticamente), mientras que TGA se llevó a cabo en una bandeja abierta.

El análisis por DSC (Figura 52) de la Forma 3 del Compuesto 6 mostró una endoterma con inicio a 106.9 ° C. El análisis de DSC se realizó en una bandeja cerrada con orificio (no herméticamente), mientras que TGA se llevó a cabo en una bandeja abierta.

25

Ejemplo 5: Absorción de Vapor Gravimétrica (GVS)

Se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra en una bandeja de equilibrio de absorción de vapor de malla y se cargaron en un equilibrio de analizador de absorción de humedad IGASorp por Hiden Analytical. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40 a 90% de humedad relativa (HR) en incrementos de 10%, manteniendo la muestra en cada etapa hasta que se logró un peso estable (98% de la etapa completada). Una vez completado el ciclo de sorción, la muestra se secó utilizando el mismo procedimiento para 0% de HR y finalmente se llevó al punto de inicio de 40% de HR. El cambio de peso durante los ciclos de sorción/desorción se graficó, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra.

30

35

El análisis de GVS (Figura 4) de la Forma 1 del Compuesto 1 mostró que la base libre era muy poco higroscópica con <0.07% de captación de peso a 90% de HR. El análisis post-GVS por XRPD (Figura 5) mostró que el material no se modificó, lo que indica una alta estabilidad de esta forma hacia humedades extremas.

40

El análisis de GVS (Figura 13) de la Forma 1 del Compuesto 2 mostró que el material es muy poco higroscópico con una absorción de <0.1% a un 90% de HR. El análisis post-GVS por XRPD (Figura 14) mostró que el material no se modificó, lo que indica una alta estabilidad de esta forma hacia humedades extremas.

El análisis de GVS (Figura 20) de la Forma 1 del Compuesto 3 mostró que el material era ligeramente higroscópico con una absorción del 1,4% a una HR del 90%. El gran paso entre

45

0 - 10% de HR sugiere que el material podría estar hidratado. El análisis post-GVS por XRPD (Figura 21) mostró que el material no se modificó.

El análisis de GVS (Figura 53) de la Forma 1 del Compuesto 6 mostró que el material no era higroscópico con una absorción del 0,11% a una HR del 90%. El análisis post-GVS por XRPD (Figura 55) mostró que el material no se modificó.

El análisis por GVS (Figura 54) de la Forma 3 del Compuesto 6 mostró que el material no es higroscópico con una absorción del 0,08% a una HR del 90%. El análisis posterior a GVS por XRPD mostró cambios menores, lo que indica que la forma del cristal podría haber cambiado durante el experimento GVS. Cuando se recalcó la Forma 3 a alta humedad durante 1 semana, se convirtió en la Forma 1 del Compuesto 6.

Ejemplo 6: Sorción dinámica de vapor (DVS)

Se colocaron aproximadamente 10 mg de muestra en una bandeja de equilibrio de absorción de vapor de malla y se cargaron en un equilibrio de absorción dinámico de vapor DVS-1 mediante sistemas de medición de superficie. La muestra se sometió a un perfil de rampa de 40 a 90% de humedad relativa (HR) en incrementos de 10%, manteniendo la muestra en cada paso hasta que se alcanzó un peso estable (99.5% de paso de paso). Después de completar el ciclo de sorción, la muestra se secó utilizando el mismo procedimiento para 0% de HR y luego un segundo ciclo de sorción de nuevo a 40% de HR. Los cambios de peso durante los ciclos de sorción/desorción se representaron gráficamente, lo que permitió determinar la naturaleza higroscópica de la muestra. El análisis de XRPD se llevó a cabo en cualquier sólido retenido.

Ejemplo 7: Titulación coulométrica de Karl Fischer (KF)

Aproximadamente 10-15 mg de material sólido se pesaron con precisión en un vial. Luego, el sólido se introdujo manualmente en la celda de titulación de un valorador compacto Mettler Toledo C30. El vial se pesó nuevamente después de la adición del sólido y el peso del sólido agregado ingresado en el instrumento. La titulación se inició una vez que la muestra se había disuelto completamente en la célula. El contenido de agua se calculó automáticamente por el instrumento como un porcentaje y los datos se imprimieron.

El análisis KF de la Forma 1 del Compuesto 2, que se llevó a cabo para comparar con la Forma 3, calculó un 1,4% de agua. Un monohidrato requeriría un 3,1%. Hasta ca. El 0,5% puede deberse a la introducción de la muestra en la célula. Este valor calculado es más alto de lo esperado a partir del análisis de TG/DTA y GVS, aunque no hay ninguna sugerencia de agua unida a la red.

El análisis de KF de la Forma 1 del Compuesto 3 calculó 3.2% de agua. Un monohidrato requiere un 3,1%.

Ejemplo 8: Espectroscopia infrarroja (IR)

La espectroscopia infrarroja se llevó a cabo en un espectrómetro Bruker ALPHA P. Se colocó suficiente material en el centro de la placa del espectrómetro y los espectros se obtuvieron utilizando los siguientes parámetros:

Resolución:	4 cm ⁻¹
Tiempo de barridos de fondo:	16 barridos
Tiempo de barridos de muestra:	16 barridos

Recopilación de datos: 4000 to 400 cm⁻¹

Espectro de resultados: Transmitancia

El análisis IR del Compuesto 1 se muestra en la Figura 6.

Ejemplo 9: ¹H Resonancia Magnética Nuclear (¹H-NMR)

- 5 Los experimentos de ¹H-RMN se realizaron en un Bruker AVA500 (frecuencia: 500 MHz). Los experimentos se realizaron en DMSO deuterado y cada muestra se preparó a ca. concentración 10 mM.

- 10 El espectro de ¹H-RMN del Compuesto 1 se muestra en la Figura 7. La pureza se muestra en el Ejemplo 10. El análisis IR se muestra en el Ejemplo 8. La caracterización adicional por XRPD, PLM, TG/DTA, DSC y GVS en los Ejemplos 1- 5 muestra que esta muestra es la Forma 1 del Compuesto 1.

El espectro de ¹H-RMN del Compuesto 2 se muestra en la Figura 15. La pureza se muestra en el Ejemplo 10. Caracterización adicional por XRPD, PLM, TG/DTA, DSC, GVS, KF e IC en los Ejemplos 1-5, 7, y 11 muestran que esta muestra es la Forma 1 del Compuesto 2.

- 15 El espectro de ¹H-RMN del Compuesto 3 se muestra en la Figura 22. La pureza se muestra en el Ejemplo 10. Caracterización adicional por XRPD, PLM, TG/DTA, DSC, GVS, KF e IC en los Ejemplos 1-5, 7, y 11 muestran que esta muestra es la Forma 1 del Compuesto 3.

- 20 El espectro de ¹H-RMN del Compuesto 6 se muestra en la Figura 56. La pureza se muestra en el Ejemplo 10. La caracterización adicional por XRPD, PLM, TG/DTA, DSC y GVS en los Ejemplos 1-5 muestra que esta muestra es la Forma 1 del Compuesto 6.

Ejemplo 10: Cromatografía líquida de alto rendimiento-Detección ultravioleta (HPLC-UV)

HPLC-UV se llevó a cabo utilizando los siguientes parámetros:

Instrumento: HPLC – Agilent 1100 con detector UV

- 25 Columna: Waters XBridge C18 3.5 µm 150 x 4.6 mm

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda UV: 265 nm

Volumen de inyección: 25 µL

Tasa de flujo: 1.0 mL/min

30

Fase móvil A: Acetato de amonio acuoso 10 mM pH 8.5

Fase móvil B: Acetonitrilo

Programa de gradiente

Tiempo (minutos)	Solvente B [%]
0	60
1	60

30	90
38	90
39	60
45	60

La pureza por HPLC del Compuesto 1 se midió para que fuera > 99.9% (véase Figura 8).

La pureza por HPLC del Compuesto 2 se midió para que fuera >99.9% (véase Figura 16).

La pureza por HPLC del Compuesto 3 se midió para que fuera 99.8% (véase Figura 23).

- 5 La pureza por HPLC del Compuesto 6 se midió para que fuera >99.9% (véase Figura 57).

Ejemplo 11: Cromatografía de iones (IC)

La cromatografía de iones se llevó a cabo utilizando los siguientes parámetros:

Columna: Dionex IonPac AS14A-5 μ m, 3 x 150 mm

- 10 Columna de guardia: Dionex IonPac AG14A-5 μ m, 3 x 30 mm
 Fase móvil: 8 mM Na₂CO₃/1 mM NaHCO₃
 Tasa de flujo: 0.5 mL/min
 Tiempo de ejecución: 15 minutos
 Detector suppression: 50 mA, Regenerante de agua según sea necesario
- 15 Temperatura de columna: 30 °C
 Volumen de inyección: 25 μ L

- 20 El análisis IC del Compuesto 2 (preparación de la muestra utilizando agua: 2-propanol (20% de solvente)) calculó un 5,9% p/p de HCl, lo que equivale a 0,86 moles de HCl: base libre. El análisis repetido (preparación de la muestra con agua: metanol (50% de solvente)) calculó el 6,4% p/p de HCl, lo que equivale a 0,95 moles de HCl: base libre. La preparación de metanol resultó en mejores resultados concordantes (2 inyecciones para cada muestra).

- 25 El análisis de IC inicial del Compuesto 3 (preparación de la muestra utilizando agua: 2-propanol (20% de solvente)) calculó un 11,2% p/p de HCl que equivale a 1,95 moles de HCl: base libre. Repita la preparación de la muestra de análisis con agua: metanol (50% de solvente), calcule un 11.1% p/p de HCl que equivale a 1.94 moles de HCl: base libre.

Ejemplo 12: Cribado de solubilidad en solvente para el Compuesto 1

- 30 Ca. 100 mg de base libre se disolvieron en 1,1 ml de diclorometano y se concentraron al vacío para producir una goma transparente, que se convirtió en un sólido blanco estático al reposar. La muestra se analizó mediante XRPD para confirmar la cristalinidad. También se llevó a cabo un análisis de PLM ya que la orientación preferida se observó por XRPD.

Ca. 100 mg de base libre se disolvieron en 1 ml de acetona y se concentraron al vacío para producir una goma transparente que se convirtió en un sólido blanco al rasarse con una

espátula. La muestra se analizó mediante XRPD para confirmar la cristalinidad. También se llevó a cabo un análisis de PLM ya que la orientación preferida se observó por XRPD.

Ca. 200 mg de base libre se molieron en un molino de bolas a 50 Hz durante 6 horas y se encontró que el sólido resultante era estático.

- 5 Ca. 100 mg de base libre se disolvieron en 1 ml de acetona y 1 ml de DCM. Ambas soluciones se filtraron con jeringa para eliminar las "semillas" y se dejaron evaporar a temperatura ambiente en viales nuevos.

- Se encontró que el Compuesto 1 que se concentró al vacío tanto de DCM como de acetona permanecía como la Forma 1. Además, se encontró que ambos experimentos de evaporación de DCM y acetona y los experimentos de molienda de 6 horas devolvieron el material de la Forma 1 cristalina.
- 10

Debido a que los intentos de preparar el Compuesto 1 amorfo no tuvieron éxito, se usó material de Forma 1 cristalino en el cribado de solubilidad en solvente.

- 15 Ca. 10 mg del Compuesto 1 cristalino se colocaron en 32 viales y se añadieron alícuotas apropiadas alícuotas de 5 volúmenes de los sistemas de solventes apropiados. Entre cada adición, se comprobó la disolución de la mezcla y, si no era evidente la disolución, la mezcla se calentó a aprox. 40 ° C y comprobado de nuevo. Este procedimiento se continuó hasta que se observó la disolución o hasta que se agregaron 100 volúmenes de solvente. Después de la adición de 100 volúmenes, se agregaron otros 100 volúmenes a las muestras que no se habían disuelto para dar un total de 200 volúmenes. Si se añadieron 200 volúmenes sin disolución, se calculó que la solubilidad estaba por debajo de este punto (<5 mg/ml). Los resultados se enumeran en la Tabla 1.
- 20

Tabla 1. Resultados del cribado de solubilidad para el Compuesto 1

Solvente	Solubilidad aproximada (mg/mL)
Acetona	>202
Acetona:agua (50%)	>202*
Acetonitrilo	>196
Anisol	>200
Diclorometano	>198
Diisopropil Éter	>208
Dimetilacetamida	>204
Dimetilformamida	>204
Dimetilsulfóxido	50
1,4-Dioxano	>206
Etanol	67
Etil acetato	>198
Isopropil acetato	>198
Metanol	72
Metanol:agua (50%)	<5
Metiletil cetona	>202
Metil isobutil cetona	>196
N-Metil-2-pirrolidona	>198
2-Propanol	69**
2-Propanol:agua (50%)	<5
<i>tert</i> -Butilmetil éter	>196
Tetrahidrofurano	>198
Tolueno	>202
Agua	<5
1-Butanol	39
2-Etoxietanol	103
2-Metil tetrahidrofurano	>200
Benzonitrilo	>214
Clorobenceno	69
Heptano	49
Hexano	49
<i>tert</i> -Amil alcohol	69

*precipitado después de ca. 30 minutos

**precipitado después de ca. 2 días

Se encontró que el Compuesto cristalino 1 se disuelve completamente (≥ 5 mg/mL) en 29 de los 32 sistemas solventes. En particular, hubo alta solubilidad (> 196 mg/ml) en 19 de los 32 sistemas de solventes examinados, solubilidad moderada (> 39 mg/mL) en 10 de los 32 sistemas de solventes examinados y escasa solubilidad (< 5 mg/mL) en 3 de los 32 sistemas de solventes examinados. Se observó que la muestra de acetona: agua (50%) había precipitado después de aprox. 30 minutos. Se observó que la muestra de 2-propanol se había precipitado después de aprox. 2 días.

El análisis de XRPD se llevó a cabo en todas las muestras; Las muestras que se disolvieron se dejaron evaporar. Estos análisis de XRPD indicaron la observación de la Forma 1 del Compuesto 1 en todas las muestras. Las muestras de dimetilformamida, etanol, metanol, 1-

butanol, 2-etoxietanol y heptano que mostraron una orientación preferida se analizaron adicionalmente mediante PLM.

Ejemplo 13: Cribado primario de polimorfos del Compuesto 1

- 5 Los siguientes experimentos se realizaron en 24 solventes (acetona, acetona/agua 50:50, acetonitrilo, anisol, diisopropil éter, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etanol, acetato de etilo, metanol, metiletilcetona, metil isobutylcetona, N-metil -2-pirrolidona, 2-propanol, tert-butylmetil éter, tetrahidrofurano, tolueno, 1-butanol, 2-etoxietanol, benzonitrilo, clorobenceno, heptano, hexano y alcohol tert-amílico).

A. Experimentos de ciclos de temperatura.

- 10 Los resultados obtenidos a partir de los experimentos de aproximación de solubilidad se usaron para preparar suspensiones para ciclos de temperatura. Las suspensiones se sometieron a un ciclo de temperatura a 40 ° C en ciclos de 4 horas durante un período de 48 horas (las suspensiones se mantuvieron a 40 ° C durante 4 horas, seguidas de una retención a temperatura ambiente durante 4 horas, las tasas de enfriamiento/calentamiento después de las 4 horas Los periodos fueron de aprox. 1 ° C/min). Después de los ciclos de temperatura, la mayoría de las muestras se almacenaron en un congelador para obtener sólidos.
- 15

B. Experimentos de enfriamiento de choque

- Los experimentos de enfriamiento de choque se realizaron colocando soluciones saturadas filtradas del material, en cada uno de los 24 sistemas de solventes seleccionados, en ambientes de 2 ° C y -18 ° C. Cualquier material sólido se recuperó y se dejó secar en condiciones ambientales antes del análisis.
- 20

C. Re-preparación de Enfriamiento por choque de Metanol (-18 ° C)

La muestra de enfriamiento por choque de metanol a -18 ° C se volvió a preparar para determinar si los picos adicionales que se observaron en la muestra inicial eran reproducibles.

- 25 Se preparó una suspensión del Compuesto 1 en 200 µl de metanol, se filtró con una jeringa y se almacenó en el congelador. Dentro de ca. 2 horas se formó un sólido y se analizó por XRPD.

D. Experimentos de adición de antisolventes

- 30 Los experimentos de adición de antisolvente se realizaron a temperatura ambiente (aprox. 22 ° C) agregando el antisolvente seleccionado a las soluciones saturadas filtradas del material. Se añadió antisolvente a cada uno de los 24 sistemas de solventes seleccionados para obtener mezclas de solvente: antisolvente 50:50, y se almacenó en el refrigerador para estimular la precipitación. Se usó agua desionizada como antisolvente para todas las muestras. Se añadió una alícuota adicional de antisolvente a las muestras que no precipitaron.

35 E. experimentos de evaporación

Se llevaron a cabo experimentos de evaporación permitiendo que los solventes de soluciones saturadas filtradas, en cada uno de los 24 sistemas de solventes, se evaporaran en condiciones ambientales en viales abiertos. Cualquier material sólido producido se recuperó y analizó después de que la muestra se evaporó a sequedad.

- 40 Las muestras de estos experimentos se analizaron por XPRD. Los resultados de los ciclos de temperatura fueron consistentes con las muestras de solubilidad del Ejemplo 9. La Forma 1 se obtuvo de todos los experimentos que tenían suficiente sólido para el análisis, lo que sugiere un sistema monomórfico.

Las muestras que mostraron una orientación preferida se analizaron mediante PLM y mostraron morfologías similares a placas, como se observó para el material del Compuesto 1 inicial (véase Ejemplo 2).

Ejemplo 14: Cribado de solubilidad en solvente para el Compuesto 2

- 5 Aproximadamente 100 mg de sal de HCl (Forma 1, Compuesto 2) se molieron con bolas a 50 Hz y se analizaron por XRPD después de 15 y 30 minutos, para probar la facilidad con la que se podía obtener material amorfo. Después de 15 minutos de molienda, la sal de HCl (100 mg) era poco cristalina; sin embargo, después de 30 minutos de molienda, se encontró que la sal de HCl era amorfa.
- 10 Aproximadamente 500 mg de sal de HCl (Forma 1, Compuesto 2) se molieron con bolas a 50 Hz y se analizaron mediante XRPD cada 30 minutos hasta 3,5 horas. Después de 3 horas de molienda, la sal de HCl (500 mg) mostró una cristalinidad mínima; sin embargo, después de 3,5 horas, se encontró que la sal de HCl era amorfa.
- 15 Se colocaron aproximadamente 10 mg de sal de HCl amorfo (de un lote de 500 mg) en cada uno de los 28 viales y se añadieron al frasco apropiado alícuotas de 5 volúmenes de los sistemas de solventes apropiados. Entre cada adición, se comprobó la disolución de la mezcla y, si no era evidente la disolución, la mezcla se calentó a aprox. 40 ° C y comprobado de nuevo. Este procedimiento se continuó hasta que se observó la disolución o se agregaron 100 volúmenes de solvente. Luego se agregó una adición adicional de 100 volúmenes a las
- 20 muestras que no se habían disueltas. Si se añadieron 200 volúmenes de solvente sin disolución del material, se calculó que la solubilidad estaba por debajo de este punto. Los resultados se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del cribado de solubilidad para el Compuesto 2

Solvente	Solubilidad aproximada (mg/mL)
Acetona	40
Acetona:agua (50%)	<5*
Acetonitrilo	40
Anisol	<5*
Diclorometano	70**
Diisopropil éter	<5
Dimetilacetamida	99
Dimetilformamida	99
Dimetilsulfóxido	66
1,4-Dioxano	5
Etanol	33
Etil acetato	5
Isopropilacetato	<5
Metanol	101
Metanol:agua (50%)	<5
Metiletil cetona	28
Metil isobutil cetona	<5*
N-Metil-2-pirrolidona	101
2-Propanol	5
2-propanol:agua (50%)	<5*
tert-Butilmetil éter	<5
Tetrahidrofurano	25**
Tolueno	<5
Agua	<5
1-Butanol	<5
2-Etoxi etanol	49**
2-Metil tetrahidrofurano	<5
ter-Amil alcohol	<5

* disolución parcial

** Precipitado durante la noche

Se encontró que el Compuesto 2 amorfo se disuelve completamente (≥ 5 mg/ml) en 15 de los 28 sistemas de solventes. Se observó que la muestra de acetona: agua (50%) se había precipitado después de aprox. 2 h, la disolución se observó inicialmente a 18 mg/ml. Se observó que las muestras de diclorometano, tetrahidrofurano y 2-etoxietanol precipitaron durante la noche.

Las muestras que se disolvieron se dejaron evaporar (aparte de los solventes DMA, DMF, DMSO y NMP). El análisis de XRPD se llevó a cabo en todas las muestras restantes en las que se obtuvieron sólidos. De estas muestras, el sólido de 14 sistemas solventes (acetona, anisol, diclorometano, diisopropil éter, etanol, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tert-butilmetil éter, tetrahidrofurano, tolueno, 2-etoxi etanol, 2-metil El tetrahidrofurano y el alcohol tert-amílico fueron una forma previamente no observada, Forma 2, del Compuesto 2, y el sólido de 3 sistemas solventes (1,4-dioxano, acetato de etilo y 2-

propanol) fue la Forma 1 del Compuesto 2. Cinco sistemas solventes (1: 1 :: acetona: agua, 1: 1 :: metanol: agua, 1: 1 :: 2-propanol: agua, agua y 1-butanol) no proporcionaron material de base sólido o libre (Compuesto 1). Dos sistemas solventes (acetonitrilo y metanol) proporcionaron una mezcla de las Formas 1 y 2 del Compuesto 2 (Figuras 24A-24D).

5 Ejemplo 15: Cribado de polimorfos primarios del Compuesto 2

I. Exploración del polimorfismo por cristalización reactiva

Se seleccionaron ocho sistemas de solventes (acetona, diclorometano, etanol, acetato de etilo, metanol, 2-propanol, tert-butilmetil éter y tetrahidrofurano) para las cristalizaciones reactivas. Se disolvieron aproximadamente 50 mg de base libre en 250 μ L a 1250 μ L de solvente. Se añadió un equivalente de HCl de una solución madre (200 μ L) en el solvente apropiado. La adición de ácido se llevó a cabo a 40°C con agitación, luego la solución se dejó enfriar. Al agregar ácido, la muestra de tert-butilmetil éter fue la única muestra donde se observó precipitación directa. Sin embargo, el precipitado se volvió a disolver y luego se volvió a precipitar al enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante aprox. 20 h, la muestra de 2-propanol tenía una cantidad muy pequeña de precipitado. Luego se añadió heptano a todas las muestras, excepto t-BME, que proporcionaba mezclas de solvente 50: 50: solventes. La muestra de metanol resultante fue inmiscible con heptano. Se observó un precipitado en las muestras de acetona, acetato de etilo, 2-propanol y THF. Se obtuvo un precipitado de las mezclas de DCM/heptano y etanol/heptano después del almacenamiento en el refrigerador durante aprox. 5 días.

Las muestras se analizaron por XRPD. La acetona, el etanol y el éter de tert-butilmetilo proporcionaron la Forma 2 del Compuesto 2. Los sólidos del diclorometano proporcionaron datos débiles para la Forma 2 del Compuesto 2. El acetato de etilo y el tetrahidrofurano proporcionaron la Forma 1 del Compuesto 2. El 2-Propanol proporcionó una mezcla de las Formas 1 y 2, y el metanol no proporcionó sólidos (Figura 25).

El TG/DTA de la Forma 2 de tert-butilmetil éter mostró que el material difiere de la Forma 1 y es una forma anhidra. La TGA mostró una pérdida gradual del 0,3% desde el comienzo, seguida por el inicio de la degradación. DTA mostró una pequeña endoterma con inicio a ca. 78.8 °C, una endoterma con inicio a ca. 163.7 °C y una endoterma con pico a ca. 199.5 °C (Figura 26).

El análisis por DSC de la Forma 2 a partir de etanol mostró una endoterma con una temperatura de inicio de 200.4 °C (Figura 27).

El análisis de KF calculó 1,6% de agua para la Forma 2 a partir de acetona. Este valor es más alto que lo esperado en el análisis térmico. Cualquier agua presente debe estar sin entramado.

El análisis IC de la Forma 2 de tert-butilmetil éter (preparación de la muestra utilizando agua: metanol (50% de solvente)) calculó un 6,0% p/p de HCl que equivale a 0,89 moles de HCl: base libre.

II. Uso de la sal de HCl amorfa para la detección de polimorfos por cristalización de la sal de HCl

Aproximadamente 1 g de sal HCl (Compuesto 2) se molió en un molino de bolas a 50 Hz y se analizó por XRPD cada hora durante 5 horas. Se encontró que la sal de HCl (1 g) era predominantemente amorfa después de 5 horas de molienda y se mostró que solo disminuía ligeramente la cristalinidad entre 4 y 5 horas de molienda.

Se usaron veinticuatro sistemas de solventes para este Cribado de Polimorfos. Se evitaron las mezclas de agua y agua debido a la disociación observada en la evaluación de la solubilidad.

A. Experimentos de ciclo de temperature

Los resultados obtenidos de los experimentos de aproximación de solubilidad se usaron para preparar suspensiones para el ciclo de temperatura. Las suspensiones se sometieron a ciclos de temperatura a 40 ° C en ciclos de 4 horas durante un período de 24 horas (las suspensiones se mantuvieron a 40 ° C durante 4 horas seguidas de un mantenimiento a temperatura ambiente durante 4 horas, las tasas de enfriamiento/calentamiento después de las 4 horas). los periodos de mantenimiento fueron de aproximadamente 1 ° C/min).

5

B. Experimentos por enfriamiento de choque

Los experimentos por enfriamiento de choque se realizaron colocando soluciones filtradas saturadas del material, en cada uno de los 24 sistemas de solventes seleccionados, en ambientes de 2 ° C y -18 ° C. Cualquier material sólido se recuperó y se dejó secar en condiciones ambientales antes del análisis.

10

C. Experimentos de adición de solventes

Los experimentos de adición de antisolvente se realizaron a temperatura ambiente (aprox. 22 ° C) al agregar el antisolvente seleccionado a las soluciones saturadas y filtradas del material, en cada uno de los 24 sistemas de solventes seleccionados para obtener un solvente de 50:50. : mezclas anti-solventes. Estas muestras fueron almacenadas en el refrigerador para fomentar la precipitación. Se usó t-BME como el antisolvente para todas las muestras aparte de las muestras de DMSO y t-BME donde se usó tolueno. Se añadió una alícuota adicional de antisolvente a las muestras que no precipitaron.

15

20

D. Experimentos de evaporación

Se llevaron a cabo experimentos de evaporación permitiendo que los solventes se evaporaran de las soluciones saturadas y filtradas del material, en cada uno de los 24 sistemas de solventes, en condiciones ambientales en viales abiertos. Cualquier material sólido producido se recuperó y analizó después de que el solvente se había evaporado a sequedad. Después de ca. 17 días a temperatura ambiente, la muestra de anisol se evaporó a 50 ° C para producir un sólido.

25

Las muestras de estos experimentos se analizaron por XPRD. Los resultados del ciclo de temperatura fueron consistentes con las muestras de solubilidad aparte de:

30

1,4-dioxano, acetato de etilo y 2-propanol: la Forma 1 se obtuvo de las muestras de solubilidad y la Forma 2 se obtuvo de los ciclos de temperatura;

DIPE y t-BME: la Forma 2 se obtuvo de la pantalla de solubilidad y las Formas 1 y 2 se obtuvieron de los ciclos de temperatura;

35

acetonitrilo y metanol: las mezclas de Formas 1 y 2 se obtuvieron del cribado de solubilidad y la Forma 2 se obtuvo de los ciclos de temperatura;

MIBK: la forma 2 se obtuvo del cribado de solubilidad y el material amorfo se obtuvo de los ciclos de temperatura aunque se pudo analizar poco sólido.

La Forma 2 se obtuvo a partir de 50 experimentos diferentes y se encontró que consistía en morfologías en forma de placa o aguja.

40

Se demostró que la "Forma 3" de la evaporación del anisol (obtenida por evaporación de la placa de cocción a 50 ° C) es probablemente un degradante, la pureza se midió en un 96,5%. Debido a la pequeña cantidad de muestra, esta muestra no fue analizada por PLM.

Se observaron picos adicionales a ca. 6.2 y 18.1 ° 2 θ de la evaporación de la Forma 2 de MIBK, pero esto no fue suficiente para ser asignado como una forma diferente.

Ejemplo 16: Cribado de polimorfos secundarios de Compuesto 2

- 5 La forma 2 del Compuesto 2 se amplió en dos solventes. El material se sometió a pruebas de estabilidad de 7 días y/o evaluación de solubilidad acuosa. La prueba de estabilidad de 7 días se realizó de la siguiente manera. El material se expuso a ambientes de 40 ° C/75% HR, luz ambiental y 80 ° C durante 7 días y los sólidos resultantes se analizaron por XRPD para determinar si se habían producido cambios y por HPLC para determinar la pureza. La
10 evaluación de la solubilidad acuosa se realizó de la siguiente manera. Se creó una suspensión en agua desionizada (5,1 mg de la Forma 2 y 300 μ L de agua) y se agitó durante aprox. 24 horas a temperatura ambiente (aprox. 22 ° C). Se midieron el pH inicial y el pH final. La mezcla resultante se aisló luego por filtración centrífuga, y la solución obtenida se analizó por HPLC para calcular la concentración del material disuelto. El sólido restante se analizó mediante
15 XRPD para determinar si se había producido algún cambio en la suspensión.

A. Ampliación de la Forma 2 (Compuesto 2) a partir de Acetona

- Se disolvieron aproximadamente 300 mg del Compuesto 1 en 1 ml de acetona. Se añadió un equivalente de HCl de una solución madre en acetona (200 μ L) a 40 ° C con agitación. La
20 solución resultante se dejó enfriar. Al añadir ácido, la muestra se mantuvo como una solución clara. Luego se añadió heptano para dar una mezcla 50:50 de solvente: anti-solvente. Después de agitar durante aprox. 1 hora, se formó una suspensión fina (con un sólido insuficiente para el análisis de XRPD) y la muestra se almacenó en el refrigerador durante aprox. 64h para proporcionar una suspensión blanca. El material sólido se aisló por filtración y se analizó por XRPD (Figura 28). El material se secó luego al vacío durante aprox. 6h y re-
25 analizado por XRPD. El rendimiento obtenido fue de 127 mg.

- El análisis por XRPD mostró que la Forma 2 se ampliaba con éxito pero con una cristalinidad reducida después del secado. El análisis PLM mostró que la Forma 2 consistía en partículas birrefringentes de morfología similar a una placa. TG/DTA mostró que el material era
30 consistente con la Forma 2 de la cristalización reactiva de t-BME, con el artefacto ca. 79 ° C ya no está presente. La TGA mostró una pérdida del 0,5% desde el comienzo, seguida por el inicio de la degradación. DTA mostró una endoterma con temperatura de inicio a ca. 159.1 ° C. El análisis por DSC mostró una endoterma con una temperatura de inicio de 197.6 ° C; este análisis se realizó con una pequeña cantidad de material debido a material insuficiente. El análisis de DVS muestra que la Forma 2 no es higroscópica con <0.12% de captación total a 90% de HR. La diferencia en la masa inicial y final al 40% de HR puede indicar una pequeña
35 cantidad de solvente residual presente en el material de entrada. El análisis XRPD posterior a DVS mostró que el material sigue siendo la misma forma cristalina. El análisis de ¹H-RMN mostró que el material se correspondía con la estructura proporcionada sin que se observara solvente residual. La pureza por HPLC se midió en 99,9%. El análisis IC (preparación de la muestra con agua: metanol (50% de solvente)) calculó un 6,3% p/p de HCl, lo que equivale a 0,95 moles de HCl: base libre. Se demostró que el material permanece en la misma forma en
40 ambientes de 40 ° C/75% HR, luz ambiental y 80 ° C durante 7 días. Se encontró que la pureza de HPLC no se modificó: > 99,9% de pureza (40 ° C/75% de HR); > 99,9% de pureza (ambiente); 99,9% de pureza (80 ° C). La solubilidad acuosa se midió en 0.5 mg/mL. Se
45 encontró que la Forma 2 se disociaba con la base libre, como se observó previamente en la pantalla de solubilidad utilizando material amorfo. El pH inicial se midió en 1.87 y el pH final en 1.68 (el pH del agua desionizada se midió en 5.91).

B. Escalado de la Forma 2 (Compuesto 2) a partir de Acetona (secado reducido)

- Se disolvieron aproximadamente 300 mg de base libre en 0,5 ml de acetona. Se añadió un equivalente de HCl de una solución madre en acetona (200 µL) a 40 ° C con agitación. La solución resultante se dejó enfriar. Al añadir ácido, la muestra se mantuvo como una solución clara. Luego se añadió heptano para dar una mezcla 50:50 de solvente: anti-solvente.
- 5 Después de agitar durante aprox. 1 hora, se formó un precipitado blanco. La muestra se almacenó en el refrigerador durante aprox. 3-4 días, proporcionando una suspensión blanca. El material sólido se aisló por filtración y se secó al vacío durante aprox. 2h, luego analizado por XRPD. El rendimiento obtenido fue de 90 mg.
- 10 El análisis de XRPD mostró que la Forma 2 se ampliaba satisfactoriamente con una cristalinidad mejorada conseguida con un secado reducido. El análisis de GVS mostró que la Forma 2 no es muy higroscópica con <0,08% de captación total a 90% de HR. La diferencia en la masa inicial y final al 40% de HR puede indicar una pequeña cantidad de solvente residual presente en el material de entrada. El análisis de XRPD posterior a GVS mostró que el material seguía siendo la misma forma cristalina.
- 15 C. Ampliación de la forma 2 (Compuesto 2) a partir de etanol
- Se disolvieron aproximadamente 300 mg de base libre en 4 ml de etanol. Se añadió un equivalente de HCl de una solución madre en etanol (200 µl) a 40 ° C con agitación. La solución resultante se dejó enfriar. Al añadir ácido, la muestra se mantuvo como una solución clara. Luego se añadió heptano para dar una mezcla 50:50 de solvente: anti-solvente.
- 20 Después de agitar durante aprox. 1 hora, se agregaron 2,3 ml adicionales de heptano. La muestra se almacenó en el refrigerador durante aprox. 3-4 días, proporcionando una suspensión blanca. El material sólido se aisló por filtración y se secó al vacío durante aprox. 2h, luego analizado por XRPD. El rendimiento obtenido fue de 154 mg.
- 25 El análisis de XRPD mostró que la Forma 2 se ampliaba satisfactoriamente con una cristalinidad mejorada conseguida con un secado reducido. El análisis KF calculó 0,8% de agua. El análisis por DSC mostró una endoterma con una degradación de inicio de 200.7 ° C. Se realizó un análisis IR para obtener un espectro de referencia.
- 30 Este cribado secundario mostró que la Forma 2 era sal mono-HCl no hidratada/solvatada, no higroscópica, sin cambios observados en la forma sólida o en la pureza química después de las pruebas de estabilidad durante 1 semana, pero con baja solubilidad acuosa y disociación a la base libre. Notablemente, la Forma 1 también se disocia fácilmente a la base libre en agua.

Ejemplo 17: Estudios de estabilidad polimorfa del Compuesto 2 (suspensión competitiva)

- 35 A. Medición de la solubilidad en t-BME
- La solubilidad de la Forma 1 del Compuesto 2 se midió usando el método de adición de solvente como se describe en el Ejemplo 14 en 10 mg de muestra. Se añadió t-BME en alícuotas de 1 ml hasta 10 ml, luego en alícuotas de 5 ml y 10 ml hasta un volumen total de 100 ml.
- 40 La solubilidad de la Forma 1 en t-BME se midió para que fuera <0,1 mg/ml y, por lo tanto, este solvente no se eligió para la suspensión competitiva.
- B. Procedimiento de suspensión competitiva
- Se seleccionaron cuatro solventes (acetona, acetato de etilo, metiletilcetona y 2-propanol) para la suspensión competitiva. Se prepararon soluciones saturadas de la Forma 1 en los solventes elegidos y se agregaron a 20 mg de 50:50 de las Formas 1 y 2 mezclas para crear
- 45

suspensiones. Las suspensiones se agitaron a 60 ° C y la temperatura ambiente durante aprox. 48 horas. Los sólidos se aislaron luego por filtración centrífuga y se analizaron por XRPD.

5 Los análisis de XRPD de sólidos obtenidos de las suspensiones a 60 ° C y la temperatura ambiente indicaron la presencia de la Forma 2 solamente. Estos resultados sugieren que la Forma 2 es termodinámicamente más estable que la Forma 1. Las muestras de MEK y acetona a 60 ° C fueron Se observó que formaban suspensiones de color naranja/marrón, pero el sólido aislado permaneció blanco. Esto podría indicar degradación química a temperaturas más altas.

10

Ejemplo 19: Cribado de sal concentrada en el Compuesto 1

A. Cribado de sal primaria: adición de contraiones a 40 ° C

15 Se realizaron un total de 42 experimentos utilizando 7 contraiones (ácido fumárico, ácido cítrico, ácido L-tartárico, ácido hipúrico, ácido bencenosulfónico, ácido metano sulfónico o HCl) en 6 solventes diferentes (acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, de etilo, 2-propanol, tert-butilmetil éter, o THF). HCl se utilizó para los experimentos de control positivo. California. Se pesaron 25 mg de Compuesto 1 (base libre) en viales de vidrio de 2 ml, seguido de disolución en el solvente apropiado (500 µL) a 40 ° C. 1 equivalente de los contraiones se pesaron por separado y se disolvieron en el solvente asignado a 40 ° C para obtener
20 soluciones 0.5 M. En los viales en los que los contraiones no se disolvieron, se agregaron 200 l más de agua desionizada para solubilizar el contraión. En algunos casos donde la disolución no era posible, se añadió una suspensión del ácido. Si el contraión era un líquido (por ejemplo, ácido metanosulfónico), se añadió como una solución pura. Después de la adición del contraión, los viales se agitaron a 40°C durante 1 hora. Los sólidos resultantes fueron
25 analizados por XRPD. Cuando se disponía de suficiente sólido, también se llevó a cabo un análisis de ¹H RMN y TGA.

Las muestras que aún estaban en solución se dejaron evaporar a temperatura ambiente perforando los tapones de los viales. Cualquier sólido se analizó por XRPD y las nuevas formas cristalinas también se analizaron por ¹H RMN y TGA si se obtuvo suficiente material.

30 Las muestras que todavía estaban en solución se almacenaron en el refrigerador a 5 ° C para fomentar la formación de sólidos. Los sólidos fueron analizados por XRPD.

Las muestras que no produjeron materiales sólidos después de la refrigeración se sometieron a una adición de solvente. Cualquier precipitado se aisló por centrifugación y se analizó por XRPD.

35 B. Sal del ácido benceno sulfónico (Compuesto 4): Formas 1 y 2

40 Para los experimentos de contraiones en acetona, acetonitrilo, 2-propanol y tert-butilmetil éter, la precipitación ocurrió al almacenar los viales en condiciones ambientales durante la noche. La precipitación se observó en EtOAc y THF después de 5 días de enfriamiento a 5 ° C. El análisis de XRPD identificó dos formas de sal de benceno sulfonato. La Forma 1 (Figura 30) se obtuvo de acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, 2-propanol y THF. La forma 2 (Figura 31) se obtuvo de tert-butilmetil éter. Una comparación de los patrones de XRPD proporcionó evidencia clara de diferentes formas cristalinas (Figura 32).

45 A continuación, se llevó a cabo el análisis de ¹H RMN para confirmar la formación de sal y comprobar la estequiometría de la sal. Debido a las pequeñas cantidades de benceno sulfonato Forma 1 que se forman en cada vial, los sólidos de los aciertos cristalinos de acetona y acetonitrilo se combinaron para la espectroscopia de ¹H RMN. El espectro de ¹H RMN mostró

que tanto el API como el contraión estaban presentes, pero había varios picos adicionales presentes. En un intento por obtener un espectro más limpio, se combinaron muestras de 2-propanol y THF y se registró un segundo espectro de ^1H RMN. Se detectaron los mismos picos adicionales, posiblemente correspondientes a productos de degradación. El espectro de RMN de la Forma 2 de benceno sulfonato mostró que el material se correspondía con la sal de benceno sulfonato, sin impurezas presentes. Los espectros para ambas Formas 1 y 2 mostraron cambios significativos y ensanchamiento en los picos, lo que confirma la formación de sal.

Si bien no se recuperó suficiente muestra de los experimentos para poder realizar ningún análisis térmico en la Forma 1 de benceno sulfonato, se realizó un experimento TG/DTA en la Forma 2 de benceno sulfonato obtenida de tert-butilmetil éter (Figura 33). El material era anhidro, sin pérdida de masa antes de la degradación. Se observó un evento endotérmico agudo con inicio a ca. 161.9°C y pico a ca. 162.8°C . Esto fue seguido por una amplia exotermia que probablemente se debió a la degradación de la sal.

15 C. Sal de ácido metano sulfónico (Compuesto 5): Forma 1

Se añadieron soluciones de ácido metanosulfónico puro a la base libre en todos los solventes. En tert-butilmetil éter, la precipitación ocurrió después de 15 minutos después de la adición del contraión a la base libre. Se obtuvieron sólidos adicionales a partir de acetato de etilo durante la noche y a partir de THF después de 5 días de enfriamiento a 5°C . La adición de antisolvente en agua a acetona, acetonitrilo y 2-propanol condujo a la formación instantánea de sólidos. El análisis de XRPD identificó una forma de sal de ácido metanosulfónico (Figuras 34 y 35).

A continuación se llevó a cabo el análisis de ^1H RMN para confirmar la formación de sal y comprobar la estequiometría de la sal. El espectro muestra tanto la presencia de API como el contraión con cambios significativos y la ampliación de los picos, lo que proporciona una clara evidencia de la formación de sal.

También se realizó un experimento de TG/DTA en el sulfonato de metano obtenido de tert-butilmetil éter con el fin de explorar la naturaleza del sólido. Hubo una pérdida de solvente residual del 0,4% antes del punto de fusión del Compuesto. La traza es similar a la obtenida para el sulfonato de benceno, pero el punto de fusión del sulfonato de metano fue significativamente más alto que el anterior. Se observó un evento endotérmico agudo con inicio a ca. 180.2°C y pico a ca. 181.5°C . Esto fue seguido por una amplia exotermia que probablemente se debió a la degradación de la sal.

D. Sal de ácido fumárico (Compuesto 6): Forma 1

El ácido fumárico tenía baja solubilidad en todos los solventes probados, por lo que no se pudieron preparar soluciones 0,5 M. Se agregaron otros 200 μl de agua a los viales para ayudar a la disolución del contraión. Las muestras en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y 2-propanol todavía no se disolvieron, por lo que se agregaron como lodos. Las muestras se añadieron a la base libre en todos los solventes. En tert-butilmetil éter, la precipitación ocurrió después de 15 minutos después de la adición del contraión a la base libre. Se obtuvieron sólidos adicionales de EtOAc durante la noche y de THF después de 5 días de enfriamiento a 5°C . La adición de antisolvente en agua a acetona, acetonitrilo y 2-propanol condujo a la formación instantánea de sólidos.

Las muestras obtenidas de todos los solventes aparte del acetonitrilo dieron patrones de XRPD correspondientes a los de la base libre, con altos grados de orientación preferente. Durante la noche, la muestra en acetonitrilo se evaporó a sequedad y la XRPD del sólido resultante indicó una nueva forma potencial (Figuras 36 y 37). Para descartar que el nuevo sólido no se debió a la degradación, se llevó a cabo un experimento de aumento de escala en

acetonitrilo utilizando 50 mg de base libre. El sólido resultante se caracterizó por XRPD que confirmó la nueva forma.

El análisis de ^1H RMN confirmó la formación de sal y la estequiometría de sal aclarada. El espectro mostró que tanto el API como el contraión estaban presentes. La proporción de API: ácido fumárico fue de 1 a 0,91. El espectro mostró cambios significativos en los picos, proporcionando una clara evidencia de formación de sal.

El experimento de TG/DTA mostró que no había pérdida de solvente antes del punto de fusión del Compuesto. En la traza de DTA había una endoterma muy pequeña con inicio a 80.1 ° C (pico a 82.9 ° C), correspondiente a la base libre. Un segundo evento endotérmico agudo se observó con inicio a ca. 133.2 ° C y pico a ca. 140.2 ° C.

E. ácido cítrico

El ácido cítrico tenía una baja solubilidad en todos los solventes probados, por lo que no se pudieron preparar soluciones 0,5 M. Se agregaron otros 200 µl de agua a los viales para obtener una disolución completa del contraión. En tert-butilmetil éter, la precipitación ocurrió después de 3 días de evaporación lenta después de la adición de contraiones a la base libre. Se obtuvieron sólidos adicionales a partir de acetona y 2-propanol después de 5 días de enfriamiento a 5°C y de acetonitrilo y acetato de etilo después de 2 días más de evaporación lenta. La adición de agua y solventes al THF no produjo sólidos. La mayoría de los sólidos cristalizaron como cristales simples. Después del análisis XRPD de los cristales molidos, se reveló que los materiales resultantes mostraban patrones correspondientes a la base libre pura.

F. ácido L-tartárico

El ácido L-tartárico tenía baja solubilidad en todos los solventes probados, por lo que no se pudieron preparar soluciones 0,5 M. Se agregaron otros 200 µl de agua a los viales para obtener una disolución completa del contraión. En tert-butilmetil éter, la precipitación ocurrió después de 3 días de evaporación lenta después de la adición de contraiones a la base libre. Se obtuvieron sólidos adicionales a partir de 2-propanol después de 5 días de enfriamiento a 5°C y de acetona y acetonitrilo y después de 2 días más de evaporación lenta. La adición de antisolvente en agua al acetato de etilo y THF produjo sólidos en ambos casos. La mayoría de los sólidos cristalizaron como cristales simples. Después del análisis de XRPD, se reveló que los materiales resultantes mostraban patrones correspondientes a una base libre o una mezcla de base libre y contraión.

G. ácido hipúrico

El ácido hipúrico tenía una baja solubilidad en todos los solventes probados, por lo que no se pudieron preparar soluciones 0.5 M. Se agregaron otros 200 µl de agua a los viales para obtener una disolución completa del contraión. Las muestras en acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y 2-propanol todavía no se disolvieron, por lo que se agregaron como lodos. En acetonitrilo, 2-propanol y tert-butilmetil éter, los sólidos precipitaron durante la noche después de la adición de contraiones a la base libre. Se obtuvieron sólidos adicionales de acetona, acetato de etilo y THF después de 3 días de evaporación lenta. Después del análisis de XRPD, se reveló que los materiales resultantes mostraban patrones correspondientes a una base libre, un contraión o una mezcla de base libre y contraión.

H. Cribado de sal secundaria:

Después de la selección primaria, se escalaron dos sales: la sal de metano sulfonato (o mesilato) (Compuesto 5) y la sal de fumarato (Compuesto 6).

Sal de mesilato (Compuesto 5)

Se pesaron 300 mg de Compuesto 1 en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml. El sólido se disolvió completamente en tert-butilmetil éter (6,0 ml) a 40°C. Se añadió 1,0 equivalente de ácido metanosulfónico puro (38,4 µl) a la solución de base libre. La precipitación se observó a los pocos minutos de la adición. La mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. El sólido resultante se aisló por centrifugación (cultivo 1) y la suspensión restante del vial se dejó evaporar lentamente. Esto produjo más sólido (Crop 2). Ambos cultivos se secaron en un desecador durante 3 horas y se analizaron por separado mediante XRPD y HPLC. Según el análisis de XRPD, los cultivos 1 y 2 correspondían a la misma forma y tenían niveles similares de cristalinidad. Además, el análisis de XRPD confirmó que la sal de mesilato obtenida del cribado secundario correspondía a la forma obtenida en el cribado primario. El rendimiento combinado de los cultivos fue del 85,3%. El cultivo 1 se utilizó para la caracterización completa de la sal.

El patrón XRPD del mesilato confirmó la nueva forma (Figura 38).

Se llevó a cabo un análisis de ¹H RMN para confirmar la formación de sal y comprobar la estequiometría de la sal. El espectro muestra tanto la presencia de API como el contraíón con cambios significativos y la ampliación de los picos, lo que proporciona una clara evidencia de la formación de sal (Figura 39).

El análisis por HPLC mostró que el Cultivo 1 tenía una pureza del 99,97%. Los niveles de pureza fueron del 99,98% después de una exposición de 7 días a 40 ° C/75% de HR; Se observó un 99,97% después de una exposición de 7 días a 80 ° C, y un 99,95% después de una exposición de 7 días en condiciones ambientales: no se consideró que los cambios fueran significativos. La pureza del cultivo 2 fue del 99,96%.

El TG/DTA de la cosecha 1 exhibió una pérdida de peso del 0,3% antes de fundirse. Hubo una única endoterma aguda con inicio a 178.6 ° C y pico a 181.3 ° C, seguida de una exotermia que correspondió a la degradación de la muestra (Figura 40).

Los estudios de DSC de la sal fueron consistentes con TGA, confirmando la presencia de una endoterma aguda con un inicio a 179.0 ° C (pico a 181.8 ° C). Además, había una pequeña endoterma con inicio a 77.0 ° C (pico a 79.4 ° C), correspondiente a la masa fundida de la base libre (Figura 41).

Los estudios de GVS muestran que el material era moderadamente higroscópico con un aumento gradual de masa con humedad relativa. La absorción de peso fue del 2,8% hasta el 70% de humedad y del 3,5% hasta el 90% de humedad sin histéresis entre el ciclo de sorción y desorción. El análisis de XRPD del material posterior a GVS mostró que la muestra mantuvo su forma y cristalinidad.

35 Sal de Fumarato (Compuesto 6), Forma 1

Se pesaron 300 mg de Compuesto 1 en un vial de centelleo de vidrio de 20 ml. El sólido se disolvió completamente en MeCN (1,5 ml) a 40°C. Se pesaron 1,05 equivalentes de ácido fumárico (72,06 mg) en un vial diferente y el sólido se disolvió completamente en EtOH (2,4 ml) a 40°C. La solución de ácido fumárico se añadió a la solución de base libre y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la solución se sometió a evaporación lenta durante 2 días. Posteriormente, el vial se almacenó a 5 ° C durante 3 días más para ayudar a la precipitación. El sólido resultante se aisló por centrifugación (Cultivo 1) y el licor madre resultante se dejó evaporar lentamente. Esto produjo más sólido (Crop 2). Ambos cultivos se secaron en un desecador durante 3 horas y se analizaron por XRPD y HPLC.

Se utilizó el cultivo 1 para la caracterización completa de la sal. La misma forma se obtuvo de ambos cultivos con niveles similares de cristalinidad.

El patrón de XRPD de la sal de fumarato confirmó la nueva forma (Figura 42).

El análisis por HPLC mostró que la sal de fumarato del cultivo 1 tenía una pureza de > 99,9%. La pureza se mantuvo en 99.9% luego de una exposición de 7 días a 40 ° C/75% RH, 80 ° C y condiciones ambientales. Los cambios no se consideran significativos.

- 5 El espectro de ¹H RMN mostró que el material se correspondía con la sal de fumarato (Figura 43).

El TG/DTA de la sal de fumarato, cultivo 1, no mostró pérdida de peso antes de la fusión. Hay una única endoterma aguda con inicio a 128.1 ° C y pico a 133.4 ° C. No se observó ninguna endoterma correspondiente a la base libre en el material de escalado (Figura 44).

- 10 Los estudios de DSC de la sal fueron consistentes con TGA, confirmando la presencia de una endoterma afilada con un inicio a 126.4 ° C y un pico a 132.1 ° C (Figura 45).

Los estudios de GVS muestran que el material no es higroscópico con un ligero aumento de masa por encima del 50% de humedad relativa. La absorción de peso es de 0,11% hasta 90% de humedad. El análisis de XRPD del material posterior a GVS mostró que la muestra

- 15 mantiene su forma y cristalinidad.

Sal de fumarato (Compuesto 6) cribado polimorfo, Formas 2 y 3

En un cribado de polimorfo del Compuesto 6, se identificaron dos formas cristalinas del Compuesto 6 adicionales. El Compuesto 6, Forma 2, se aisló de una suspensión de acetona/agua 95/5 y el Compuesto 6, Forma 3, se aisló de una mezcla de 80/20 dioxano/agua.

- 20 El Compuesto 6, Forma 1 fue la forma termodinámicamente más estable de los tres polimorfos del Compuesto 6.