

Traduzione del testo del brevetto europeo

No. 3964503

a nome: H. Lundbeck A/S

a: 2500 Valby - DANIMARCA

dal titolo: Una forma cristallina di un inibitore  
MAGL.

#### DESCRIZIONE

##### **RIFERIMENTO INCROCIATO**

La presente domanda rivendica il beneficio della domanda provvisoria degli Stati Uniti n. 62/423,126, depositata il 16 novembre 2016.

##### **PRECEDENTE**

La monoacilglicerolo lipasi (MAGL) è un enzima responsabile dell'idrolizzazione degli endocannabinoidi come il 2-AG (2-arachidonoilglicerolo), un lipide a base di arachidonato, nel sistema nervoso. La serina idrolasi  $\alpha$ - $\beta$ -idrolasi dominio 6 (ABHD6) è un altro mediatore lipidico.

US 2015/018335 A1 divulga 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato come modulatore di MAGL.

##### **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

L'invenzione è definita nelle rivendicazioni allega-

te. Qui di seguito, qualsiasi riferimento ai metodi di trattamento si riferisce ai composti e alle composizioni farmaceutiche dell'invenzione per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano o animale mediante terapia (o per la diagnosi). Nella presente è descritto l'inibitore per MAGL 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, inclusi i solvati farmaceuticamente accettabili (inclusi gli idrati), polimorfi e fasi amorfe, e relativi metodi d'uso. Sono inoltre descritti sali farmaceuticamente accettabili dell'inibitore per MAGL 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, inclusi i solvati farmaceuticamente accettabili (inclusi gli idrati), polimorfi e fasi amorfe, e relativi metodi d'uso. 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, nonché i suoi relativi sali farmaceuticamente accettabili, sono utilizzati nella fabbricazione di medicinali per il trattamento di malattie o condizioni che sono associate all'attività di MAGL.

Nella presente sono inoltre descritti metodi per preparare forme cristalline di "1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato. Sono inoltre descritte composizioni farmaceutiche che includono le forme cristalline e i metodi d'uso dell'inibitore per MAGL nel trattamento di malattie o condizioni (incluse malattie e condizioni in cui l'inibizione irreversibile di MAGL fornisce vantaggio terapeutico a un mammifero avente la malattia o condizione).

In una forma di realizzazione si trova una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, o un suo sale farmacologicamente accettabile, compreso il relativo solvato.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato è una base libera. Nessuna delle forme di realizzazione descritte qui di seguito e relative alla base libera fanno parte dell'invenzione.

In un altro aspetto, nel presente documento descritto è una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato base libera che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 1**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $7,8^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,6^\circ$  2-Theta e  $21,2^\circ$  2-Theta;

(c) un'analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quella della **FIG. 2**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 3**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$ ;

(f) spettro infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 6**;

(g) spettro infrarosso (IR) con picchi a circa  $1735\text{ cm}^{-1}$ ,  $1427\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ , e  $888\text{ cm}^{-1}$ ;

(h) non igroscopicità; o

(i) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha un pattern di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente identico a quello mostrato in **FIG. 1**. In alcune forme di realizzazione,

la base libera cristallina ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $7,8^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,6^\circ$  2-Theta e  $21,2^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha un termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 2**. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 3**. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $83^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha uno spettro all'infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 6**. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina ha uno spettro infrarosso (IR) con picchi deboli a circa  $1735\text{ cm}^{-1}$ ,  $1427\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ , e  $888\text{ cm}^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina non è igroscopica. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è caratteriz-

zata dalle proprietà (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) e (h). In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è ottenuta da acetone, acetone/acqua, acetonitrile, anisolo, diclorometano, diisopropil etere, dimetilacetamide, dimetilformammide, dimetilsulfossido, 1,4-diossano, etanolo, acetato di etile, acetato di isopropile, metanolo, metanolo/acqua, metiletilchetone, metilisobutilchetone, N-metil-2-pirrolidone, 2-propanolo, 2-propanolo/acqua, *terz-butil*-metilchetone, tetraidrofurano, toluene, acqua, 1-butanolo, 2-etossietanolo, 2-metil tetraidrofurano, benzonitrile, clorobenzene, eptano, esano o alcol *terz-amilico*. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è solvata. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è non solvata. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è anidra.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-

carbossilato sale. In alcune forme di realizzazione, l'1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-

1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un sale mono-idrocloride, sale bis-idrocloride, sale fumarato, sale besilato, o sale mesilato; o solvato di esso. Nessuna delle forme di realizzazione descritta qui di seguito e relativa al sale mono-idrocloruro, sale bis-idrocloruro, sale besilato o sale mesilato fanno parte dell'invenzione. Soltanto le forme di realizzazione relative al sale fumarato sono secondo l'invenzione.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-idrocloruro; o solvato di esso.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina 1 di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-idrocloride che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato

nella **FIG. 9**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $14,9^\circ$  2-Theta,  $16,9^\circ$  2-Theta,  $18,4^\circ$  2-Theta, e  $20,9^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 10**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 11**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $182^\circ\text{C}$ ;

(f) non igroscopicità;

o

(g) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 9**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $14,9^\circ$  2-Theta,  $16,9^\circ$  2-Theta,  $18,4^\circ$  2-Theta e  $20,9^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, Forma 1, ha un termogramma di analisi termo-

gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto nella **FIG. 10**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, Forma 1, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 11**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 182°C. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 182°C e un picco a circa 187°C. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b), (c), (d), (e) e (f). In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino mono-idrocloruro, forma 1, è ottenuto da acetonitrile, 1,4-diossano, acetato di etile, metanolo, etere *terz*-butilmetilico, o 2-propanolo. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino mono-idrocloruro, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 1, è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina 2 di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-idrocloride che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 28**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $15,6^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,8^\circ$  2-Theta, e  $20,7^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 26**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 27**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $201^\circ\text{C}$ ;

(f) uno spettro all'infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 29**;

(g) spettro infrarosso (IR) con picchi a circa  $1729\text{ cm}^{-1}$ ,  $1426\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $984\text{ cm}^{-1}$ , e  $907\text{ cm}^{-1}$ ;

(h) non igroscopicità; o

(i) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 28**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8.6^{\circ}$  2-Theta,  $14.3^{\circ}$  2-Theta,  $15.6^{\circ}$  2-Theta,  $19.0^{\circ}$  2-Theta,  $19.8^{\circ}$  2-Theta, e  $20.7^{\circ}$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, Forma 2, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto nella **FIG. 26**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, Forma 2, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 27**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $201^{\circ}\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $201^{\circ}\text{C}$  e un picco a circa  $205^{\circ}\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, Forma 2, ha uno spettro infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello riportato nel-

la **FIG. 29**. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, ha uno spettro infrarosso (IR) con picchi a circa  $1729\text{ cm}^{-1}$ ,  $1426\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $984\text{ cm}^{-1}$ , e  $907\text{ cm}^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino mono-idrocloruro, forma 2, non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) e (h). In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino mono-idrocloruro, Forma 2, è ottenuto da acetone, acetonitrile, anisolo, diclorometano, diisopropil etere, etanolo, acetato di etile, acetato di isopropile, metanolo, metilacetone, metilacetone, metilacetone, etere terz-butilmetilico, 2-propanolo, tetraidrofurano, toluene, 2-etossietanolo, 2-metil tetraidrofurano, o alcool terz-amilico. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino mono-idrocloruro, forma 2, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale monoidrocloruro cristallino, forma 2, è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale bis-idrocloruro; o solvato di esso. In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato bis-idrocloride sale che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 17**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $12,5^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta, e  $22,8^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 18**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 19**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $154^\circ\text{C}$ ; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino

del bis-idrocloruro ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 17**. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6.4^\circ$  2-Theta,  $12.0^\circ$  2-Theta,  $12.5^\circ$  2-Theta,  $14.3^\circ$  2-Theta,  $18.5^\circ$  2-Theta e  $22.8^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un termogramma dell'analisi termogravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 18**. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 19**. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $154^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $154^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $164^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro che è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b), (c), (d) ed (e). In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino bis-idrocloruro è ottenuto da etere terz-

butilmetilico e 5 equivalenti di HCl. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino bis-idrocloruro è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro è irrisolto. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale fumarato; o un suo solvato.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina 1 di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale fumarato che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 42**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $13,6^\circ$  2-Theta,  $14,1^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $20,0^\circ$  2-Theta, e  $21,9^\circ$

2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 44**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 45**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa 126°C;

(f) non igroscopicità; o

(g) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 42**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta e 21.9° 2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fumarato, Forma 1, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 44**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 1, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 45**. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fuma-

rato, Forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 126°C. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fumarato, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 126°C e un picco a circa 132°C. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 1, non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 1, è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b), (c), (d), (e) e (f). In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del fumarato, forma 1, è ottenuto da 1-butanolo, 1-propanolo, 2-propanolo, miscele acetone/acqua, miscele acetonitrile/acqua, etanolo, acetato di metile/acqua, metil etil chetone/acqua, metanolo/acetonitrile e 2-metossietanolo/acetonitrile. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 1, è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina 2 di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-

carbossilato sale fumarato che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 46**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $9,2^\circ$  2-Theta,  $12,1^\circ$  2-Theta,  $15,2^\circ$  2-Theta,  $17,4^\circ$  2-Theta,  $18,2^\circ$  2-Theta,  $19,1^\circ$  2-Theta, e  $19,7^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 48**; o

(d) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 46**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $9.2^\circ$  2-Theta,  $12.1^\circ$  2-Theta,  $15.2^\circ$  2-Theta,  $17.4^\circ$  2-Theta,  $18.2^\circ$  2-Theta,  $19.1^\circ$  2-Theta, e  $19.7^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fumarato, Forma 2, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello

riportato nella **FIG. 48**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 2, è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b) e (c).

In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fumarato, Forma 2, è ottenuto da acetone/acqua.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina 3 di 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale fumarato che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 49**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,7^\circ$  2-Theta,  $9,5^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $13,9^\circ$  2-Theta,  $14,6^\circ$  2-Theta,  $17,6^\circ$  2-Theta,  $19,4^\circ$  2-Theta, e  $20,3^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 51**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 52**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$ ; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 3, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 49**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 3, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6.7^\circ$  2-Theta,  $9.5^\circ$  2-Theta,  $12.0^\circ$  2-Theta,  $13.9^\circ$  2-Theta,  $14.6^\circ$  2-Theta,  $17.6^\circ$  2-Theta,  $19.4^\circ$  2-Theta, e  $20.3^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino di fumarato, Forma 3, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello esposto nella **FIG. 51**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, Forma 3, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 52**. In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 3, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 3, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $115^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il sale di fumarato cristallino, forma 3, è caratterizzato dall'avere proprietà (a), (b), (c), (d) ed (e). In alcune forme di realizzazione, il

sale di fumarato cristallino, forma 3, è ottenuto da diossano/acqua.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mesilato; o un suo solvato.

In un'altra forma di realizzazione, nel presente documento si descrive una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mesilato che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 38**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^\circ$  2-Theta,  $12,4^\circ$  2-Theta,  $14,6^\circ$  2-Theta,  $16,5^\circ$  2-Theta,  $17,7^\circ$  2-Theta, e  $19,7^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 40**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quel-

lo riportato nella **FIG. 41**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa 179°C; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 38**. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta e 19.7° 2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 40**. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 41**. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 179°C. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 179°C e un picco a circa 182°C. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cri-

stallino che è caratterizzato come avente proprietà (a), (b), (c), (d) ed (e). In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino è ottenuto da etere *terz-butilmetilico*, acetato di etile, tetraidrofurano, acqua/acetone, acqua/acetonitrile o acqua/2-propanolo. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino è irrisolto. In alcune forme di realizzazione, il sale mesilato cristallino è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, la forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-yl-4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale besilato; o un suo solvato.

In alcune forme di realizzazione, il sale besilato cristallino, Forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 30**. In alcune forme di realizzazione, il sale besilato cristallino, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $13,2^\circ$  2-Theta,  $15,2^\circ$  2-Theta,  $18,2^\circ$  2-Theta,  $19,3^\circ$  2-Theta, e  $21,6^\circ$

2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato è ottenuto da acetone, acetonitrile, acetato di etile, 2-propanolo e THF. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 1, è anidro.

In un'altra forma di realizzazione, descritta nel presente documento è una forma cristallina 2 di 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale besilato che ha almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 31**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $15,9^\circ$  2-Theta,  $17,8^\circ$  2-Theta,  $18,8^\circ$  2-Theta, e  $19,9^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 33**; o

(d) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il sale besilato cristallino, Forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 31**. In alcune forme di realizzazione, il sale besilato cristallino, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^{\circ}$  2-Theta,  $15,9^{\circ}$  2-Theta,  $17,8^{\circ}$  2-Theta,  $18,8^{\circ}$  2-Theta, e  $19,9^{\circ}$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato che è caratterizzato come avendo proprietà (a), (b) e (c). In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 2, è ottenuto dall'etere *terz-butilmetilico*. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 2, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 2, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino besilato, forma 2, è anidro.

In un ulteriore aspetto sono fornite composizioni farmaceutiche, che includono 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento, e almeno un ingrediente aggiuntivo selezionato da carrier, diluenti ed eccipienti farmaceuticamente accettabili. Nelle forme

di realizzazione descritte di seguito, soltanto quelle relative alle composizioni comprendenti il sale fumarato sono secondo l'invenzione. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1, 1, 1,3,3,3 -esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato base libera. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1,1, 1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato mono-HCl sale Forma 1. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato mono-HCl sale Forma 2. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1, 1, 1,3,3,3 - esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato bis-HCl sale. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1,1, 1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato

sale fumarato. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende sale mesilato cristallino di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale besilato Forma 1. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale besilato Forma 2. In alcune forme di realizzazione la composizione farmaceutica è in una forma adatta alla somministrazione orale a un mammifero. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica è una forma di dosaggio solida orale. In alcune forme di realizzazione, la composizione farmaceutica comprende circa 0,5 mg a circa 1000 mg di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato cristallino.

In un altro aspetto, fornito nel presente documento è

1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, o un sale farmaceuticamente accettabile, o solvato di esso, per l'uso in medicina. L'uso in medicina secondo l'invenzione è definito nelle rivendicazioni allegate 3 e 4. Qualsiasi altra forma di realizzazione descritta qui di seguito e relativa a un metodo di trattamento non è secondo l'invenzione.

In un altro aspetto, nel presente documento è fornito un metodo di trattamento del dolore in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3 esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento.

In alcune forme di realizzazione è un metodo di trattamento del dolore in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, il dolore è dolore neuropatico. In al-

cune forme di realizzazione, il dolore è dolore infiammatorio.

In un altro aspetto, viene fornito un metodo di trattamento dell'epilessia/del disturbo convulsivo, della sclerosi multipla, della neuromielite ottica (NMO), della sindrome di Tourette, della malattia di Alzheimer o del dolore addominale associato alla sindrome del colon irritabile in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione è un metodo di trattamento dell'epilessia/disturbo convulsivo, sclerosi multipla, neuromielite ottica (NMO), sindrome di Tourette, malattia di Alzheimer, o dolore addominale associato alla sindrome dell'intestino irritabile in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento.

In un altro aspetto, viene qui fornito un metodo di trattamento del dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore da cancro, dolore causato da neuropatia periferica, dolore centrale, fibromialgia, emicrania, crisi dolorose vaso occlusive nell'anemia falciforme, spasticità o dolore associato alla sclerosi multipla, dolore funzionale al petto, artrite reumatoide, osteoartrite, o dispepsia funzionale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato come descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione è un metodo di trattamento del dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore da cancro, dolore causato da neuropatia periferica, dolore centrale, fibromialgia, emicrania, crisi dolorose vaso-occlusive in anemia falciforme, spasticità o dolore associati a sclerosi multipla, dolore toracico funzionale, artrite reumatoide, osteoartrite o dispepsia funzionale in un paziente che ne ha bisogno, compresa la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeutica di una composizione farmaceutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2-

(pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, come descritto nel presente documento.

In un altro aspetto, nel presente documento fornito è un metodo di trattamento della distonia in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una forma cristallina di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento.

In alcune forme di realizzazione è un metodo di trattamento della distonia in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di una composizione farmaceutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato come descritto nel presente documento.

In un altro aspetto, fornito nel presente documento è un sale farmaceuticamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato (composto 1), dove il sale farmaceuticamente accettabile è un sale mono-idrocloruro, sale bis-

idrocloruro, sale fumarato, sale besilato, o sale mesilato. In alcune forme di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è un sale monocloridrato (Composto 2). In alcune forme di realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile di 1,1, 1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2- (pirrolidin-1-il)-4- (trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato è un sale bis-idrocloruro (composto 3). In alcune forme di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è un sale fumarato (Composto 6). In alcune forme di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è un sale mesilato (Composto 5). In alcune forme di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è un sale besilato (Composto 4). Soltanto il Composto 6 è rilevante per l'invenzione. Gli altri composti sono

unicamente illustrativi.

In un'altra forma di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è cristallino. In un'altra forma di realizzazione, il sale farmacologicamente accettabile di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è amorfo.

Altri obiettivi, caratteristiche e vantaggi dei metodi e delle composizioni descritti nel presente documento diventeranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata. Dovrebbe essere compreso, tuttavia, che la descrizione dettagliata e gli esempi specifici, pur indicando forme di realizzazione specifiche, sono dati solo a titolo illustrativo, dato che vari cambiamenti e varie modifiche entro l'ambito della presente divulgazione diventeranno evidenti agli esperti nella tecnica da questa descrizione dettagliata. Le intestazioni delle sezioni utilizzate nel presente documento hanno solo scopo organizzativo e non devono essere interpretate come limitative dell'argomento descritto.

#### **BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

**FIG. 1.** Illustra un pattern di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) di una base cristallina libera di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato.

**FIG. 2.** Illustra un termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) della base libera di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato cristallino.

**FIG. 3.** Illustra un termogramma con calorimetria a scansione differenziale (DSC) della base cristallina libera 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato.

**FIG. 4.** Illustra un'analisi gravimetrica di assorbimento di vapore (GVS) della base cristallina libera 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato.

**FIG. 5.** Illustra un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato base libera pre-GVS e post-GVS.

**FIG. 6.** Illustra uno spettro infrarosso (IR) della base cristallina libera di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato.

**FIG. 7.** Illustra uno spettro NMR di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato base libera.

**FIG. 8.** Illustra la purezza HPLC della base cristallina libera di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato.

**FIG. 9.** Illustra un modello XRPD di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl, Forma 1.

**FIG. 10.** Illustra il termogramma TGA del sale mono-HCl cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, forma 1.

**FIG. 11.** Illustra un termogramma DSC del sale mono-HCl cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, for-

ma 1.

**FIG. 12.** Illustra un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) del cristallino 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl, Forma 1, dopo il riscaldamento a 140°C e raffreddamento.

**FIG. 13.** Illustra un'analisi gravimetrica di assorbimento del vapore (GVS) del sale cristallino di 1,1,1,3,3,3 esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato mono-HCl, forma 1.

**FIG. 14.** Illustra un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) del cristallino 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl, forma 1, post-GVS.

**FIG. 15.** Illustra uno spettro NMR di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl, Forma 1.

**FIG. 16.** Illustra la purezza HPLC del sale mono-HCl cristallino 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, forma 1.

**FIG. 17.** Illustra un pattern XRPD del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIG. 18.** Illustra un termogramma TGA del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIG. 19.** Illustra un termogramma DSC del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIG. 20.** Illustra un'analisi GVS del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIG. 21.** Illustra un pattern XRPD del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl post-GVS.

**FIG. 22.** Illustra uno spettro NMR del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIG. 23.** Illustra la purezza HPLC del sale cristallino

no 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl.

**FIGG. 24A-D.** Illustra un'analisi XRPD dei risultati ottenuti dallo schermo di solubilità del solvente.

**FIG. 25.** Illustra un'analisi XRPD dei risultati ottenuti dallo schermo del polimorfo primario.

**FIG. 26.** Illustra un termogramma TGA del sale mono-HCl cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, forma 2.

**FIG. 27.** Illustra un termogramma DSC del sale mono-HCl cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, forma 2.

**FIG. 28.** Illustra un modello XRPD di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl, Forma 2.

**FIG. 29.** Illustra uno spettro infrarosso (IR) di cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale

mono-HCl, Forma 2.

**FIG. 30.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale besilato cristallino, forma 1.

**FIG. 31.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale besilato cristallino, forma 2.

**FIG. 32.** Illustra i modelli XRPD del sale cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato besilato, forme 1 e 2.

**FIG. 33.** Illustra un termogramma TGA del sale besilato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 2.

**FIGG. 34 e 35.** Illustra un'analisi XRPD dei risultati ottenuti per 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale mesilato dallo schermo salino focalizzato.

**FIGG. 36 e 37.** Illustra un'analisi XRPD dei risultati ottenuti per il sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4-

(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato dallo schermo salino concentrato.

**FIG. 38.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale mesilato cristallino.

**FIG. 39.** Illustra uno spettro RMN del sale cristallino di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato mesilato.

**FIG. 40.** Illustra un termogramma TGA del sale cristallino di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato mesilato.

**FIG. 41.** Illustra un termogramma DSC del sale cristallino di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato mesilato.

**FIG. 42.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 1.

**FIG. 43.** Illustra uno spettro NMR di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sa-

le fumarato cristallino, forma 1.

**FIG. 44.** Illustra un termogramma TGA del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 1.

**FIG. 45.** Illustra un termogramma DSC del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 1.

**FIG. 46.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 2.

**FIG. 47.** Illustra uno spettro NMR di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 2.

**FIG. 48.** Illustra un termogramma TGA del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 2.

**FIG. 49.** Illustra un pattern XRPD di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 3.

**FIG. 50.** Illustra uno spettro NMR di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 3.

**FIG. 51.** Illustra un termogramma TGA del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 3.

**FIG. 52.** Illustra un termogramma DSC del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, forma 3.

**FIG. 53.** Illustra un'analisi gravimetrica di assorbimento del vapore (GVS) del sale di fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, Forma 1.

**FIG. 54.** Illustra un'analisi gravimetrica di assorbimento del vapore (GVS) del sale di fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, Forma 3.

**FIG. 55.** Illustra un modello XRPD di cristallino

1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale fumarato, Forma 1, pre-GVS e post-GVS.

**FIG. 56.** Illustra uno spettro NMR di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato sale fumarato cristallino, forma 1.

**FIG. 57.** Illustra la purezza HPLC del sale fumarato cristallino 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, forma 1.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

La monoacilglicerolo lipasi (MAGL) è un enzima primario responsabile dell'idrolizzazione degli endocannabinoidi come il 2-AG (2-arachidonoilglicerolo), un lipide a base di arachidonato, nel sistema nervoso. Il sistema endocannabinoide regola una serie di processi fisiologici, tra cui per esempio la sensazione di dolore, l'infiammazione e la memoria. Inoltre, disturbi come l'obesità, il dolore cronico, l'ansia e la depressione sono stati collegati alla regolazione delle attività di segnalazione del sistema endocannabinoide.

Ad esempio, i composti modulanti MAGL possono essere

utili per stimolare le attività di segnalazione mediate da 2-AG e i disturbi associati a tali attività di segnalazione, tra cui il dolore, l'infiammazione, i disturbi metabolici e simili.

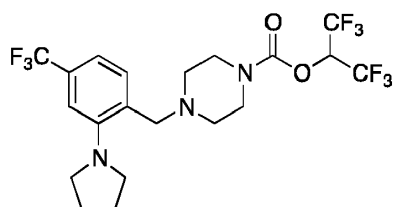
Tuttavia, i composti modulanti MAGL fino ad oggi non hanno tipicamente la selettività richiesta per l'uso generale come agenti farmaceutici in vivo accettabili, in particolare, gli agenti che sono selettivi rispetto all'idrolasi dell'ammide idrolizzante degli acidi grassi (FAAH), un enzima idrolizzante primario *N*-arachidonoiletanolammide (AEA). Il disturbo genetico o farmacologico di FAAH può provocare uno o più effetti comportamentali di dipendenza dai cannabinoidi, per esempio, infiammazione, ansia, depressione o riduzione della sensazione di dolore.

Inoltre, è stato recentemente scoperto che MAGL e i suoi prodotti di acidi grassi liberi sono upregolati nelle cellule tumorali aggressive e nei tumori primari, dove regola una rete di acidi grassi che promuove la migrazione delle cellule tumorali e la crescita dei tumori. Pertanto, nuovi inibitori selettivi di MAGL possono essere utili nel trattamento dei tumori. Nei paragrafi seguenti, soltanto il Composto 6, forma 1, è un composto dell'invenzione. Tutti gli altri composti sono puramente a scopo illustrativo.

**Composto 1, e sali farmacologicamente accettabili di**

**esso**

Il composto inibitore del MAGL descritto nel presente documento, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, è selettivo per il MAGL. Il composto 1 è la forma base libera di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato. "Composto 1" o "1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il)-4- (trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato base libera" si riferisce al composto con la seguente struttura:



Un'ampia varietà di sali farmaceuticamente accettabili è formata dal composto 1 e comprende:

- sali di addizione acida formati facendo reagire il composto 1 con un acido organico, che include acidi mono- e dicarbossilici alifatici, acidi alcanoici sostituiti con fenile, acidi alcanoici idrossilici, acidi alcanoici, acidi aromatici, acidi solfonici

alifatici e aromatici, amminoacidi, ecc. e comprendono, per esempio, acido acetico, acido trifluoroacetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido ossalico, acido maleico, acido malonico, acido succinico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metanesulfonico, acido etanesulfonico, acido benzenesulfonico, acido p-toluenesulfonico, acido salicilico e simili;

- sali di aggiunta acida formati facendo reagire il composto 1 con un acido inorganico, che include acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico, acido idroiodico, acido fluoridrico, acido fosforico e simili.

Il termine "sali farmaceuticamente accettabili" in riferimento al composto 1 si riferisce a un sale del composto 1, che non causa un'irritazione significativa per un mammifero a cui viene somministrato e non abroga sostanzialmente l'attività biologica e le proprietà del composto.

Si deve intendere che un riferimento a un sale farmaceuticamente accettabile include le forme di aggiunta al solvente (solvati). I solvati contengono quantità stechiometriche o non stechiometriche di un solvente e si formano durante il processo di formazione o iso-

lamento del prodotto con solventi farmaceuticamente accettabili come acqua, etanolo, metanolo, metil terz-butil etere (MTBE), diisopropil etere (DIPE), acetato di etile, acetato di isopropile, alcool isopropilico, metil isobutil chetone (MIBK), metil etil chetone (MEK), acetone, nitrometano, tetraidrofurano (THF), diclorometano (DCM), diossano, eptani, toluene, anisolo, acetonitrile e simili. In un aspetto, i solvati sono formati usando, ma non limitato a, solventi di classe 3. Le categorie di solventi sono definite, per esempio, in International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (Novembre 2005). Gli idrati si formano quando il solvato è acqua, o gli alcolati si formano quando il solvente è alcol. In alcune forme di realizzazione, i solvati del composto 1, o i loro sali farmaceuticamente accettabili, sono convenientemente preparati o formati durante i processi descritti nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, i solvati del composto 1 sono anidri. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o i suoi sali farmaceuticamente accettabili, esistono in forma non solvata. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o i suoi sali

farmaceuticamente accettabili, esistono in forma non solvata e sono anidri.

In altre forme di realizzazione ancora, il composto 1, o un sale farmaceuticamente accettabile di esso, è preparato in varie forme, compreso ma non limitato a, fase amorfa, forme cristalline, forme macinate e forme nano-particellari. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, è amorfo. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, è amorfo e anidro. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, o un suo sale farmaceuticamente accettabile, è cristallino e anidro.

Senza voler essere legati a nessuna teoria particolare, alcune forme solide sono caratterizzate da proprietà fisiche, *ad esempio* stabilità, solubilità e velocità di dissoluzione, appropriate per forme di dosaggio farmaceutiche e terapeutiche. Inoltre, pur non volendo essere vincolati da alcuna teoria particolare, alcune forme solide sono caratterizzate da proprietà fisiche (*ad esempio*, densità, comprimibilità, durezza, morfologia, scissione, viscosità, solubilità, assorbimento dell'acqua, proprietà elettri-

che, comportamento termico, reattività allo stato solido, stabilità fisica e stabilità chimica) che influenzano particolari processi (*ad esempio* resa, filtrazione, lavaggio, essiccazione, macinazione, miscelazione, impastamento, fluidità, dissoluzione, formulazione e liofilizzazione) che rendono alcune forme solide adatte alla fabbricazione di una forma di dosaggio solida. Tali proprietà possono essere determinate utilizzando particolari tecniche chimiche analitiche, comprese le tecniche analitiche allo stato solido (*ad esempio*, diffrazione dei raggi X, microscopia, spettroscopia e analisi termica), come descritto nel presente documento e noto nell'*tecnica*.

#### **Composto amorfo 1**

In alcune forme di realizzazione, il composto 1 è amorfo e anidro. In alcune forme di realizzazione, il composto 1 è amorfo. In alcune forme di realizzazione, il composto amorfo 1 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) che mostra una mancanza di cristallinità.

#### **Forme cristalline di inibitori MAGL**

L'identificazione e la selezione di una forma solida di un composto farmaceutico sono complesse, dato che un cambiamento nella forma solida può influenzare una varietà di proprietà fisiche e chimiche, che possono

fornire vantaggi o svantaggi nella lavorazione, formulazione, stabilità, biodisponibilità, conservazione, manipolazione (*ad esempio*, spedizione), tra altre importanti caratteristiche farmaceutiche. I solidi farmaceutici utili includono solidi cristallini e solidi amorfi, a seconda del prodotto e della sua modalità di somministrazione. I solidi amorfi sono caratterizzati da una mancanza di ordine strutturale a lungo raggio, mentre i solidi cristallini sono caratterizzati dalla periodicità strutturale. La classe desiderata di solido farmaceutico dipende dall'applicazione specifica; i solidi amorfi sono talvolta selezionati sulla base, *ad esempio*, di un profilo di dissoluzione migliorato, mentre i solidi cristallini possono essere desiderabili per proprietà quali, *ad esempio*, la stabilità fisica o chimica.

Che siano cristalline o amorfe, le forme solide di un composto farmaceutico includono solidi monocomponenti e multicomponenti. I solidi monocomponenti sono costituiti essenzialmente dal composto farmaceutico o dal principio attivo in assenza di altri composti. La varietà tra i materiali cristallini monocomponente può potenzialmente derivare dal fenomeno del polimorfismo, in cui esistono molteplici disposizioni tridimensionali per un particolare composto farmaceutico.

In particolare, non è possibile prevedere *a priori* se esistono forme cristalline di un composto, e tanto meno come prepararle con successo (*vedi*, ad es. Braga e Grepioni, 2005, "Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism", Chem. Commun.:3635-3645 (per quanto riguarda l'ingegneria dei cristalli, se le istruzioni non sono molto precise e/o se altri fattori esterni influenzano il processo, il risultato può essere imprevedibile) Jones et al., 2006, Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement", MRS Bulletin 57:875-879 (Attualmente non è generalmente possibile prevedere computazionalmente il numero di polimorfi osservabili anche delle molecole più semplici) Price, 2004, "The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism," Advanced Drug Delivery Reviews 56:301-319 ("Price"); e Bernstein, 2004, "Crystal Structure Prediction and Polymorphism," ACA Transactions 39:14-23 (c'è ancora molto da imparare e da fare prima di poter affermare con un certo grado di fiducia la capacità di predire una struttura cristallina, tanto meno forme polimorfe)).

La varietà di possibili forme solide crea una potenziale diversità nelle proprietà fisiche e chimiche

per un dato composto farmaceutico. La scoperta e la selezione delle forme solide sono di grande importanza nello sviluppo di un prodotto farmaceutico efficace, stabile e commerciabile.

### **Composto cristallino 1**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 1**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $7,8^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,6^\circ$  2-Theta e  $21,2^\circ$  2-Theta;

(c) un'analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quella della **FIG. 2**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 3**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$ ;

(f) spettro infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 6**;

(g) spettro infrarosso (IR) picchi deboli a circa

1735  $\text{cm}^{-1}$ , 1427  $\text{cm}^{-1}$ , 1102  $\text{cm}^{-1}$ , 982  $\text{cm}^{-1}$ , e 888  $\text{cm}^{-1}$ ;

(h) non igroscopicità; o

(i) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno cinque delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno sei delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver almeno sette delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è caratterizzato dall'aver proprietà da (a) a (h).

In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mo-

strato nella **FIG. 1**. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $7,8^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,6^\circ$  2-Theta e  $21,2^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha un termogramma di analisi termogravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 2**. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 3**. In alcuni casi, il composto cristallino 1 ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $80^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $83^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha uno spettro all'infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 6**. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 ha uno spettro infrarosso (IR) con picchi deboli a circa  $1735\text{ cm}^{-1}$ ,  $1427\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $982\text{ cm}^{-1}$ , e  $888\text{ cm}^{-1}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione, il composto cri-

stallino 1 è ottenuto da acetone, acetone/acqua, acetone nitrile, anisolo, diclorometano, diisopropil etere, dimetilacetamide, dimetilformammide, dimetilsolfossido, 1,4-diossano, etanolo, acetato di etile, acetato di isopropile, metanolo, metanolo/acqua, metiletilchetone, metilisobutilchetone, N-metil-2-pirrolidone, 2-propanolo, 2-propanolo/acqua, *terz*-butilmetilchetone, tetraidrofurano, toluene, acqua, 1-butanolo, 2-etossietanolo, 2-metil tetraidrofurano, benzonitrile, clorobenzene, eptano, esano o alcol *terz*-amilico. In alcune forme di realizzazione, la base libera cristallina è solvata. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è irrisolto. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1 è anidro.

**Composto 2, sale mono-HCl**

Il composto 2 è 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sale mono-HCl. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato mono-HCl sale è cristallino Forma 1. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato mono-HCl sale è cristallino Forma 2.

**Composto 2, Forma 1**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 2 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 2 è la forma cristallina 1. La forma cristallina 1 del composto 2 è caratterizzata dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 9**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $14,9^\circ$  2-Theta,  $16,9^\circ$  2-Theta,  $18,4^\circ$  2-Theta, e  $20,9^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 10**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 11**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $182^\circ\text{C}$ ;

(f) non igroscopicità; o

(g) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è caratterizzato dall'avere almeno due delle

proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno cinque delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è caratterizzato dall'aver proprietà da (a) a (f).

In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 9**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $14,9^\circ$  2-Theta,  $16,9^\circ$  2-Theta,  $18,4^\circ$  2-Theta, e  $20,9^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 10**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile

a quello riportato nella **FIG. 11**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa 182 °C. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 182°C e un picco a circa 187°C. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è ottenuto da acetonitrile, 1,4-diossano, acetato di etile, metanolo, etere *terz*-butilmetilico o 2-propanolo. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 1, è anidro.

#### **Composto 2, Forma 2**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 2 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 2 è la forma cristallina 2. La forma cristallina 2 del composto 2 è caratterizzata dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 28**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi

X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^{\circ}$  2-Theta,  $14,3^{\circ}$  2-Theta,  $15,6^{\circ}$  2-Theta,  $19,0^{\circ}$  2-Theta,  $19,8^{\circ}$  2-Theta, e  $20,7^{\circ}$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 26**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 27**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $201^{\circ}\text{C}$ ;

(f) uno spettro all'infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 29**;

(g) spettro infrarosso (IR) con picchi a circa  $1729\text{ cm}^{-1}$ ,  $1426\text{ cm}^{-1}$ ,  $1102\text{ cm}^{-1}$ ,  $984\text{ cm}^{-1}$ , e  $907\text{ cm}^{-1}$ ;

(h) non igroscopicità; o

(i) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno

cinque delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno sei delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno sette delle proprietà selezionate da (a) a (h). In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è caratterizzato come avente proprietà da (a) a (h).

In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 28**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $15,6^\circ$  2-Theta,  $19,0^\circ$  2-Theta,  $19,8^\circ$  2-Theta, e  $20,7^\circ$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 26**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 27**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa

201°C. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa 201°C e un picco a circa 205°C. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha uno spettro all'infrarosso (IR) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 29**. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, ha uno spettro infrarosso (IR) con picchi a circa 1729 cm<sup>-1</sup>, 1426 cm<sup>-1</sup>, 1102 cm<sup>-1</sup>, 984 cm<sup>-1</sup> e 907 cm<sup>-1</sup>. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è ottenuto da acetone, acetonitrile, anisolo, diclorometano, diisopropil etere, etanolo, acetato di etile, acetato di isopropile, metanolo, metil-etilchetone, metilisobutilchetone, terz-butil-metiletere, 2-propanolo, tetraidrofurano, toluene, 2-etossietanolo, 2-metil tetraidrofurano, o alcol terz-amilico. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 2, forma 2, è anidro.

### **Composto 3, sale bis-HCl**

Il composto 3 è sale di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato bis-HCl. In alcune

forme di realizzazione, il Composto 3 è cristallino.

In alcune forme di realizzazione, il composto 3 è cristallino con almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 17**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $12,5^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $18,5^\circ$  2-Theta, e  $22,8^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 18**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 19**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $154^\circ\text{C}$ ; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 3 è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 3 è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 3 è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di rea-

lizzazione, il composto 3 è caratterizzato dalle proprietà da (a) a (e).

In alcune forme di realizzazione, il composto 3 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 17**. In alcune forme di realizzazione, il composto 3 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^{\circ}$  2-Theta,  $12,0^{\circ}$  2-Theta,  $12,5^{\circ}$  2-Theta,  $14,3^{\circ}$  2-Theta,  $18,5^{\circ}$  2-Theta e  $22,8^{\circ}$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 3 ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 18**. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino del bis-idrocloruro ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 19**. In alcune forme di realizzazione, il composto 3 ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $154^{\circ}\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 3 ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $154^{\circ}\text{C}$  e un picco a circa  $164^{\circ}\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 3 è ottenuto da eteri *terz*-butilmetilico e 5 equivalenti di HCl. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino bis-idrocloruro è solvatato. In alcune forme di realizza-

zione, il composto 3 non è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 3 è anidro.

#### **Composto 4, sale besilato**

Il composto 4 è sale besilato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato. In alcune forme di realizzazione, il sale besilato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è cristallino Forma 1. In alcune forme di realizzazione, il sale besilato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato è cristallino Forma 2.

#### **Composto 4, Forma 1**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 4 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 4 è la forma cristallina 1. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 30**. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $13,2^\circ$  2-Theta,  $15,2^\circ$  2-Theta,  $18,2^\circ$  2-Theta,  $19,3^\circ$  2-Theta, e

21,6° 2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, è ottenuto da acetone, acetonitrile, acetato di etile, 2-propanolo e THF. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 1, è anidro.

#### **Composto 4, Forma 2**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 4 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 4 è la forma cristallina 2. La forma cristallina 2 del composto 4 è caratterizzata dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 31**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a 6,4° 2-Theta, 15,9° 2-Theta, 17,8° 2-Theta, 18,8° 2-Theta, e 19,9° 2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 33**; o

(d) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 4, for-

ma 2, è caratterizzato dall'avere almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (c). In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, è caratterizzato dall'avere proprietà da (a) a (c).  $6.4^\circ$  2-Theta,  $15.9^\circ$  2-Theta,  $17.8^\circ$  2-Theta,  $18.8^\circ$  2-Theta, e  $19.9^\circ$  2-Theta.

In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 31**. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,4^\circ$  2-Theta,  $15,9^\circ$  2-Theta,  $17,8^\circ$  2-Theta,  $18,8^\circ$  2-Theta, e  $19,9^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, è ottenuto dall'etere *terz-butilmetilico*. In alcune forme di realizzazione, il sale cristallino *besilato*, forma 2, è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 4, forma 2, è anidro.

#### **Composto 5, sale mesilato**

Il composto 5 è 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato sale mesilato. In alcune forme di realizzazione, il Composto 5 è cristallino.

In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è cristallino con almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 38**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^\circ$  2-Theta,  $12,4^\circ$  2-Theta,  $14,6^\circ$  2-Theta,  $16,5^\circ$  2-Theta,  $17,7^\circ$  2-Theta, e  $19,7^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 40**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 41**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $179^\circ\text{C}$ ; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 5 è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è caratterizzato dalle pro-

prietà da (a) a (e).

In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG.**

**38.** In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $8,6^\circ$  2-Theta,  $12,4^\circ$  2-Theta,  $14,6^\circ$  2-Theta,  $16,5^\circ$  2-Theta,  $17,7^\circ$  2-Theta e  $19,7^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 40.** In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG.**

**41.** In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $179^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 5 ha un termogramma DSC con un'endotermia che ha un inizio a circa  $179^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $182^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è ottenuto da etere *terz*-butilmetilico, acetato di etile, tetraidrofurano, acqua/acetone, acqua/acetonitrile o acqua/2-propanolo. In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 5 non è solva-

tato. In alcune forme di realizzazione, il composto 5 è anidro.

**Composto 6, sale di fumarato**

Il Composto 6 è sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato. In alcune forme di realizzazione, il sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluoro metil)benzil)piperazin-1-carbossilato è cristallino Forma 1. In alcune forme di realizzazione, il sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato è cristallino Forma 2. In alcune forme di realizzazione, il sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato è cristallino Forma 3.

**Composto 6, Forma 1**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 6 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 6 è la forma cristallina 1. La forma cristallina 1 del composto 6 è caratterizzata dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi

X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 42**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $13,6^\circ$  2-Theta,  $14,1^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $20,0^\circ$  2-Theta, e  $21,9^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 44**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 45**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $126^\circ\text{C}$ ;

(f) non igroscopicità; o

(g) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (f). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è caratterizzato dall'aver almeno cinque delle proprietà selezionate da (a) a (f). In

alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è caratterizzato dall'aver proprietà da (a) a (f).

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 42**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $13,6^\circ$  2-Theta,  $14,1^\circ$  2-Theta,  $14,3^\circ$  2-Theta,  $20,0^\circ$  2-Theta, e  $21,9^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 44**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 45**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $126^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, ha un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $126^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $132^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 6 non è igroscopico. In alcune forme di realizzazione il composto 6, forma 1, è ottenuto da 1-butanolo, 1-

propanolo, 2-propanolo, miscele acetone/acqua, miscele acetonitrile/acqua, etanolo, metil acetato/acqua, metil etil chetone/acqua, metanolo/acetonitrile e 2-metossietanolo/acetonitrile. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è solvatato. In alcune forme di realizzazione il composto 6, forma 1, è non solvatato. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 1, è anidro.

#### **Composto 6, Forma 2**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 6 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 6 è la forma cristallina 2. La forma cristallina 2 del composto 6 è caratterizzata dall'avere almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 46**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $9,2^\circ$  2-Theta,  $12,1^\circ$  2-Theta,  $15,2^\circ$  2-Theta,  $17,4^\circ$  2-Theta,  $18,2^\circ$  2-Theta,  $19,1^\circ$  2-Theta, e  $19,7^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 48**; o

(d) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (c). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, è caratterizzato dall'aver proprietà da (a) a (c).

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 46**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $9,2^\circ$  2-Theta,  $12,1^\circ$  2-Theta,  $15,2^\circ$  2-Theta,  $17,4^\circ$  2-Theta,  $18,2^\circ$  2-Theta,  $19,1^\circ$  2-Theta e  $19,7^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 48**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 2, è ottenuto da acetone/acqua.

### **Composto 6, Forma 3**

In alcune forme di realizzazione, il Composto 6 è cristallino. In alcune forme di realizzazione, il composto 6 è la forma cristallina 3. La forma cristallina 3 del composto 6 è caratterizzata dall'aver almeno una delle seguenti proprietà:

(a) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 49**;

(b) un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a  $6,7^\circ$  2-Theta,  $9,5^\circ$  2-Theta,  $12,0^\circ$  2-Theta,  $13,9^\circ$  2-Theta,  $14,6^\circ$  2-Theta,  $17,6^\circ$  2-Theta,  $19,4^\circ$  2-Theta, e  $20,3^\circ$  2-Theta;

(c) un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello della **FIG. 51**;

(d) un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 52**;

(e) un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$ ; o

(f) relative combinazioni.

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, è caratterizzato dall'aver almeno due delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, è caratterizzato dall'aver almeno tre delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, è caratterizzato dall'aver almeno quattro delle proprietà selezionate da (a) a (e). In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, è caratterizzato dall'aver proprietà da (a) a (e).

In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, ha un modello di diffrazione della polvere a raggi X (XRPD) sostanzialmente uguale a quello mostrato nella **FIG. 49**. In alcune forme di realizzazione, il cristallino  $6.7^\circ$  2-Theta,  $9.5^\circ$  2-Theta,  $12.0^\circ$  2-Theta,  $13.9^\circ$  2-Theta,  $14.6^\circ$  2-Theta,  $17.6^\circ$  2-Theta,  $19.4^\circ$  2-Theta, e  $20.3^\circ$  2-Theta. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, ha un termogramma di analisi termo-gravimetrica (TGA) sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 51**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, ha un termogramma DSC sostanzialmente simile a quello riportato nella **FIG. 52**. In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, ha un termogramma DSC con un'endotermia avente un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, ha un termogramma DSC con un'endotermia con un inizio a circa  $107^\circ\text{C}$  e un picco a circa  $115^\circ\text{C}$ . In alcune forme di realizzazione, il composto 6, forma 3, è ottenuto da diossano/acqua.

#### **Preparazione di forme cristalline**

In alcune forme di realizzazione, le forme cristalline di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato sono

preparate come indicato negli Esempi. Si nota che i solventi, le temperature e le altre condizioni di reazione nel presente documento presentate possono variare.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per fare una forma solida di Composto 1, comprendenti 1) ottenere una soluzione satura di Composto 1 in un solvente a una prima temperatura (*ad esempio*, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (*ad esempio*, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento fornite sono metodi per fare una forma solida di Composto 1, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura di Composto 1 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente essiccazione all'aria. In alcune forme di realizzazione, il

rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 1 sono esperimenti di ricristallizzazione con antisolvente.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 1 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 1 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 1 non è inferiore al 95% circa, non inferiore al 96% circa, non inferiore al 97% circa, non inferiore al 98% circa, non inferiore al 98,5% circa, non inferiore al 99% circa, non inferiore al 99,5% circa, o non inferiore al 99,8% circa.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per fare una forma solida di Composto 2, comprendenti 1) ottenere una soluzione satura di Composto 2 in un solvente ad una prima temperatura (*ad esempio*, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (*ad esempio*, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non

c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, fornite nel presente documento sono metodi per fare una forma solida del composto 2, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura del composto 2 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente asciugando all'aria. In alcune forme di realizzazione, il rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 2 sono esperimenti di ricristallizzazione con antisolvente. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 2, Forma 1. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 2, Forma 2.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 2, forma 1 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 2, forma 1 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 2, forma 1 non è

meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 2, forma 2 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 2, forma 2 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 2, forma 2 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per fare una forma solida di Composto 3, comprendenti 1) ottenere una soluzione satura di Composto 3 in un solvente ad una prima temperatura (ad esempio, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (ad esempio, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non

c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, fornite nel presente documento sono metodi per fare una forma solida di composto 3, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura di composto 3 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente asciugando all'aria. In alcune forme di realizzazione, il rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 3 sono esperimenti di ricristallizzazione con antisolvente.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 3 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 3 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 3 non è inferiore al 95% circa, non inferiore al 96% circa, non inferiore al 97% circa, non inferiore al 98% circa, non inferiore al 98,5% circa, non inferiore al 99% circa, non inferio-

re al 99,5% circa, o non inferiore al 99,8% circa.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per fare una forma solida di Composto 4, comprendenti 1) ottenere una soluzione satura di Composto 4 in un solvente ad una prima temperatura (ad esempio, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (ad esempio, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, fornite nel presente documento sono metodi per fare una forma solida del composto 4, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura del composto 4 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente asciugando all'aria. In alcune forme di realizzazione, il rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 4 sono esperi-

menti di ricristallizzazione con antisolvente. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 4, Forma 1. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 4, Forma 2.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 4, forma 1 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 4, forma 1 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 4, forma 1 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 4, forma 2 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 4, forma 2 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 4, forma 2 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa

99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento forniti sono metodi per fare una forma solida di Composto 5, comprendenti 1) ottenendo una soluzione satura di Composto 5 in un solvente ad una prima temperatura (*ad esempio*, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (*ad esempio*, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, fornite nel presente documento sono metodi per fare una forma solida del composto 5, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura del composto 5 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente asciugando all'aria. In alcune forme di realizzazione, il rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 5 sono esperi-

menti di ricristallizzazione con antisolvente.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 5 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 5 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 5 non è inferiore al 95% circa, non inferiore al 96% circa, non inferiore al 97% circa, non inferiore al 98% circa, non inferiore al 98,5% circa, non inferiore al 99% circa, non inferiore al 99,5% circa, o non inferiore al 99,8% circa.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento sono forniti metodi per fare una forma solida di Composto 6, comprendenti 1) ottenere una soluzione satura di Composto 6 in un solvente ad una prima temperatura (*ad esempio*, circa 60 °C); 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura alla prima temperatura; 3) raffreddando ad una seconda temperatura (*ad esempio*, da circa -5 °C a circa 15 °C); e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) opzionalmente asciugando. In alcune forme di realizzazione, fornite nel presente documento sono metodi per fare una forma solida di

composto 6, comprendente 1) ottenendo una soluzione satura di composto 6 in un solvente a circa 60 °C; 2) aggiungendo un antisolvente nella soluzione satura a circa 60 °C; 3) raffreddando fino a circa 5 °C; e 4) raccogliendo un solido se c'è precipitazione, ed evaporando il solvente per raccogliere un solido se non c'è precipitazione; e 5) facoltativamente essiccazione all'aria. In alcune forme di realizzazione, il rapporto in volume tra solvente e antisolvente è di circa 1:9. In certe forme di realizzazione, i metodi per fare una forma solida del composto 6 sono esperimenti di ricristallizzazione con antisolvente. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 6, Forma 1. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 6, Forma 2. In alcune forme di realizzazione, viene preparato il Composto 6, Forma 3.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 6, forma 1 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 1 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 1 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di

circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 6, forma 2 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 2 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 2 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

In un'altra forma di realizzazione, il composto cristallino 6, forma 3 è sostanzialmente puro. In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 3 è sostanzialmente privo di altre forme solide, ad esempio, solido amorfo. In alcune forme di realizzazione, la purezza del composto cristallino sostanzialmente puro 6, forma 3 non è meno di circa 95%, non meno di circa 96%, non meno di circa 97%, non meno di circa 98%, non meno di circa 98,5%, non meno di circa 99%, non meno di circa 99,5%, o non meno di circa 99,8%.

### **Solventi adatti**

Gli agenti terapeutici che sono somministrabili ai mammiferi, come l'uomo, devono essere preparati seguendo le linee guida normative. Queste linee guida regolamentate dal governo sono chiamate Good Manufacturing Practice (GMP). Le linee guida GMP delineano i livelli di contaminazione accettabili degli agenti terapeutici attivi, come, per esempio, la quantità di solvente residuo nel prodotto finale. I solventi preferiti sono quelli adatti all'uso in strutture GMP e coerenti con le preoccupazioni di sicurezza industriale. Le categorie di solventi sono definite, per esempio, in International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (Novembre 2005).

I solventi sono classificati in tre classi. I solventi di classe 1 sono tossici e sono da evitare. I solventi di classe 2 sono solventi da limitare nell'uso durante la fabbricazione dell'agente terapeutico. I solventi di classe 3 sono solventi a basso potenziale tossico e a basso rischio per la salute umana. I dati per i solventi di classe 3 indicano che sono meno tossici negli studi acuti o a breve termine e negati-

vi negli studi di genotossicità.

I solventi di classe 1 da evitare sono: benzene, tetracloruro di carbonio, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano e 1,1,1-tricloroetano.

Esempi di solventi di classe 2 sono: acetonitrile, clorobenzene, cloroformio, cicloesano, 1,2-dicloroetilene, diclorometano, 1,2-dimetossietano, N,N-dimetilacetammide, N,N-dimetilformammide, 1,4-diossano, 2-etossietanolo, etilenglicole, formammide, esano, metanolo, 2-metossietanolo, metilbutilchetone, metilcicloesano, N-metilpirrolidina, nitrometano, piridina, sulfolano, tetralina, toluene, 1,1,2-tricloroetene e xilene.

I solventi di classe 3, che possiedono una bassa tossicità, includono: acido acetico, acetone, anisolo, 1-butanolo, 2-butanolo, acetato di butile, etere *terz*-butil-metilico (MTBE), cumene, dimetilsolfossido, etanolo, acetato di etile, etere di etile, formiato di etile, acido formico, eptano, acetato di isobutile, acetato di isopropile, acetato di metile, 3-metil-1-butanolo, metiletilchetone, metilisobutilchetone, 2-metil-1-propanolo, pentano, 1-pentanololo, 1-propanolo, 2-propanolo, acetato di propile e tetraidrofurano.

I solventi residui negli ingredienti farmaceutici at-

tivi (API) provengono dalla fabbricazione degli API. In alcuni casi, i solventi non sono completamente rimossi dalle tecniche pratiche di fabbricazione. La selezione appropriata del solvente per la sintesi di API può migliorare la resa, o determinare caratteristiche come la forma dei cristalli, la purezza e la solubilità. Pertanto, il solvente è un parametro critico nel processo di sintesi.

In alcuni casi, le composizioni che comprendono il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 comprendono uno o più solventi organici. In alcune forme di realizzazione, le composizioni che comprendono il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 comprendono una quantità residua di un solvente organico. In alcune forme di realizzazione, le composizioni che comprendono il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 comprendono una quantità residua di un solvente di classe 3. In alcune forme di realizzazione, il solvente organico è un solvente di classe 3. In alcune forme di realizzazione, il solvente di classe 3 è selezionato dal gruppo composto da acido acetico, acetone, anisolo, 1-butanolo, 2-butanolo, acetato di butile, etere terz-

butilmetilico, cumene, dimetilsolfossido, etanolo, acetato di etile, etere di etile, formiato di etile, acido formico, eptano, acetato di isobutile, acetato di isopropile, acetato di metile, 3-metil-1-butanol, metiletil chetone, metilisobutil chetone, 2-metil-1-propanolo, pentano, 1-pentanol, 1-propanolo, 2-propanolo, acetato di propile e tetraidrofurano. In alcune forme di realizzazione, il solvente di classe 3 è selezionato da acetato di etile, acetato di isopropile, *terz*-butil-metiletere, eptano, isopropanolo ed etanolo.

#### **Alcuni tipi di terminologia**

Salvo definizione contraria, tutti i termini tecnici e scientifici usati nel presente documento hanno lo stesso significato comunemente inteso da una persona esperta nella tecnica a cui appartiene la materia rivendicata. Deve essere inteso che la descrizione generale precedente e la seguente descrizione dettagliata sono esemplari ed esplicative e non sono restrittive di nessuna materia rivendicata. In questa applicazione, l'uso del singolare include il plurale a meno che non sia specificato diversamente. Va notato che, come usato nel disciplinare e nelle rivendicazioni allegate, le forme singolari "un", "uno" e "il" includono i referenti plurali, a meno che il

contesto non dica chiaramente il contrario. In questa applicazione, l'uso di "o" significa "e/o", salvo indicazione contraria. Inoltre, l'uso del termine "includente" e di altre forme, come "includere", "includere", e "incluso", non è limitativo.

Le intestazioni delle sezioni utilizzate nel presente documento hanno solo scopo organizzativo e non devono essere interpretate come limitative dell'argomento descritto.

Il termine "accettabile" o "farmaceuticamente accettabile", rispetto a una formulazione, composizione o ingrediente, come usato qui, significa che non ha effetti dannosi persistenti sulla salute generale del soggetto da trattare o non abroga l'attività biologica o le proprietà del composto, ed è relativamente non tossico.

Come usato qui, "miglioramento" dei sintomi di una particolare malattia, disturbo o condizione dalla somministrazione di un particolare composto o composizione farmaceutica si riferisce a qualsiasi diminuzione della gravità, ritardo nella comparsa, rallentamento della progressione o riduzione della durata, sia permanente o temporanea, duratura o transitoria che può essere attribuita a o associata alla somministrazione del composto o composizione.

"Biodisponibilità" si riferisce alla percentuale di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 dosato che viene consegnato nella circolazione generale dell'animale o dell'uomo studiato. L'esposizione totale ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) di un farmaco somministrato per via endovenosa è solitamente definita come 100% biodisponibile (F%). "Biodisponibilità orale" si riferisce alla misura in cui il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene assorbito nella circolazione generale quando la composizione farmaceutica viene assunta per via orale rispetto all'iniezione endovenosa.

"Concentrazione nel plasma sanguigno" si riferisce alla concentrazione del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nella componente plasmatica del sangue di un soggetto. Resta inteso che la concentrazione plasmatica del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 può variare significativamente tra i soggetti, a causa della variabilità rispetto al metabolismo e/o possibili interazioni con altri agenti terapeutici. In accordo con una forma di realizzazione nel presente documento descritta, la concentrazione plasmatica del composto 1, composto 2, composto 3,

composto 4, composto 5 o composto 6 può variare da soggetto a soggetto. Allo stesso modo, valori come la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) o il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima ( $T_{max}$ ), o l'area totale sotto la curva tempo di concentrazione plasmatica ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) possono variare da soggetto a soggetto. A causa di questa variabilità, la quantità necessaria per costituire "una quantità terapeuticamente efficace" di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 può variare da soggetto a soggetto.

I termini "co-somministrazione" o simili, così come utilizzati nel presente documento, intendono comprendere la somministrazione degli agenti terapeutici selezionati ad un singolo paziente, e sono destinati ad includere regimi di trattamento in cui gli agenti sono somministrati per la stessa via di somministrazione o per via diversa o allo stesso tempo o in un momento diverso.

I termini "quantità efficace" o "quantità terapeuticamente efficace", come usati nel presente documento, si riferiscono ad una quantità sufficiente di un agente o di un composto somministrato che allevierà in qualche misura uno o più dei sintomi della malattia o della condizione in trattamento. Il risultato

può essere la riduzione e/o l'attenuazione dei segni, dei sintomi o delle cause di una malattia, o qualsiasi altra alterazione desiderata di un sistema biologico. Per esempio, una "quantità efficace" per gli usi terapeutici è la quantità della composizione che include un composto come descritto qui richiesto per fornire una diminuzione clinicamente significativa dei sintomi della malattia senza effetti collaterali negativi indebiti. Una quantità "efficace" appropriata in ogni singolo caso può essere determinata utilizzando tecniche, come ad esempio uno studio di escalation di dose. Il termine "quantità terapeuticamente efficace" include, per esempio, una quantità profilatticamente efficace. Una "quantità efficace" di un composto nel presente documento si descrive una quantità efficace per ottenere un effetto farmacologico desiderato o un miglioramento terapeutico senza indebiti effetti collaterali negativi. Resta inteso che "una quantità di effetto" o "una quantità terapeuticamente efficace" può variare da soggetto a soggetto, a causa della variazione nel metabolismo del composto 1, età, peso, condizione generale del soggetto, la condizione da trattare, la gravità della condizione da trattare e il giudizio del medico prescrittore. Solo a titolo di esempio, le quantità te-

rapeuticamente efficaci possono essere determinate dalla sperimentazione di routine, incluso ma non limitato a uno studio clinico di escalation della dose. I termini "migliorare" o "potenziare" significano aumentare o prolungare sia in potenza che in durata un effetto desiderato. A titolo di esempio, "migliorare" l'effetto degli agenti terapeutici si riferisce alla capacità di aumentare o prolungare, in potenza o durata, l'effetto degli agenti terapeutici durante il trattamento di una malattia, disturbo o condizione. Una "quantità efficace per migliorare", come usato nel presente documento, si riferisce a una quantità adeguata per migliorare l'effetto di un agente terapeutico nel trattamento di una malattia, un disturbo o una condizione. Quando si usa in un paziente, le quantità efficaci per questo uso dipenderanno dalla gravità e dal decorso della malattia, disturbo o condizione, dalla terapia precedente, dallo stato di salute del paziente e dalla risposta ai farmaci, e dal giudizio del medico curante.

Il termine "identico", come usato nel presente documento, si riferisce a due o più sequenze o sottosequenze che sono uguali. Inoltre, il termine "sostanzialmente identico", come usato nel presente documento, si riferisce a due o più sequenze che hanno una

percentuale di unità sequenziali che sono le stesse quando confrontate e allineate per la massima corrispondenza su una finestra di confronto, o regione designata come misurato utilizzando algoritmi di confronto o da allineamento manuale e ispezione visiva. A titolo di esempio, due o più sequenze possono essere "sostanzialmente identiche" se le unità sequenziali sono circa 60% identiche, circa 65% identiche, circa 70% identiche, circa 75% identiche, circa 80% identiche, circa 85% identiche, circa 90% identiche, o circa 95% identiche su una regione specifica. Tali percentuali per descrivere la "percentuale di identità" di due o più sequenze. L'identità di una sequenza può esistere su una regione che è almeno circa 75-100 unità sequenziali di lunghezza, su una regione che è circa 50 unità sequenziali di lunghezza, o, dove non specificato, attraverso l'intera sequenza. Questa definizione si riferisce anche al complemento di una sequenza di test. A titolo di esempio, due o più sequenze polipeptidiche sono identiche quando i residui di amminoacidi sono gli stessi, mentre due o più sequenze polipeptidiche sono "sostanzialmente identiche" se i residui di amminoacidi sono circa 60% identici, circa 65% identici, circa 70% identici, circa 75% identici, circa 80% identici, circa 85% identici,

circa 90% identici, o circa 95% identici in una regione specifica. L'identità può esistere su una regione che è almeno circa 75-100 aminoacidi di lunghezza, su una regione che è circa 50 aminoacidi di lunghezza, o, dove non specificato, attraverso l'intera sequenza di una sequenza polipeptidica. Inoltre, solo a titolo di esempio, due o più sequenze polinucleotidiche sono identiche quando i residui di acido nucleico sono gli stessi, mentre due o più sequenze polinucleotidiche sono "sostanzialmente identiche" se i residui di acido nucleico sono circa il 60% identici, circa il 65% identici, circa il 70% identici, circa il 75% identici, circa l'80% identici, circa l'85% identici, circa il 90% identici, o circa il 95% identici su una regione specifica. L'identità può esistere su una regione che è almeno circa 75-100 acidi nucleici di lunghezza, su una regione che è circa 50 acidi nucleici di lunghezza, o, dove non specificato, attraverso l'intera sequenza di una sequenza polinucleotidica.

I termini "inibisce", "inibizione", o "inibitore" di una chinasi, come usati nel presente documento, si riferiscono all'inibizione dell'attività enzimatica.

Il termine "isolato", come usato nel presente documento, si riferisce alla separazione e alla rimozione

di un componente di interesse dai componenti non di interesse. Le sostanze isolate possono essere allo stato secco o semisecco, o in soluzione, compresa, ma non solo, una soluzione acquosa. Il componente isolato può essere in uno stato omogeneo o il componente isolato può essere una parte di una composizione farmaceutica che comprende ulteriori vettori e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili. A titolo puramente esemplificativo, gli acidi nucleici o le proteine sono "isolati" quando tali acidi nucleici o proteine sono privi di almeno alcuni dei componenti cellulari ai quali sono associati allo stato naturale, o che l'acido nucleico o la proteina sono stati concentrati a un livello superiore alla concentrazione della loro produzione in vivo o in vitro. Inoltre, a titolo di esempio, un gene è isolato quando è separato dai frame di lettura aperti che affiancano il gene e codificano una proteina diversa dal gene di interesse.

Il termine "modulare", come usato nel presente documento, significa interagire con un bersaglio direttamente o indirettamente in modo da alterare l'attività del bersaglio, incluso, solo a titolo di esempio, aumentare l'attività del bersaglio, inibire l'attività del bersaglio, limitare l'attività del bersaglio o

estendere l'attività del bersaglio.

Come usato nel presente documento, il termine "modulatore" si riferisce a un composto che altera l'attività di una molecola. Per esempio, un modulatore può causare un aumento o una diminuzione della grandezza di una certa attività di una molecola rispetto alla grandezza dell'attività in assenza del modulatore. In alcune forme di realizzazione, un modulatore è un inibitore, che diminuisce l'entità di una o più attività di una molecola. In alcune forme di realizzazione, un inibitore impedisce completamente una o più attività di una molecola. In alcune forme di realizzazione, un modulatore è un attivatore, che aumenta l'ampiezza di almeno una attività di una molecola. In alcune forme di realizzazione la presenza di un modulatore provoca un'attività che non si verifica in assenza del modulatore.

Il termine "quantità profilatticamente efficace", come usato nel presente documento, si riferisce quella quantità di una composizione applicata a un paziente che allevierà in qualche misura uno o più sintomi di una malattia, condizione o disturbo da trattare. In tali applicazioni profilattiche, tali quantità possono dipendere dallo stato di salute del paziente, dal peso e simili. È considerato bene all'interno dell'a-

bilità della tecnica per uno per determinare tali quantità profilatticamente efficaci dalla sperimentazione di routine, compreso, ma non limitato a, una prova clinica di escalation della dose.

Il termine "soggetto", come usato nel presente documento, si riferisce a un animale che è oggetto di trattamento, osservazione o esperimento. A titolo di esempio, un soggetto può essere, ma non è limitato a, un mammifero compreso, ma non limitato a, un umano.

Nel presente documento, il termine "attività target" si riferisce a un'attività biologica in grado di essere modulata da un modulatore selettivo. Alcune attività target esemplari includono, ma non sono limitate a, affinità di legame, trasduzione del segnale, attività enzimatica, crescita tumorale, infiammazione o processi correlati all'infiammazione e miglioramento di uno o più sintomi associati a una malattia o condizione.

I termini "trattare", "trattante" o "trattamento", come usato nel presente documento, includono alleviare, attenuare o migliorare una malattia o i sintomi di condizione, impedendo i sintomi supplementari, migliorando o impedendo le cause metaboliche sottostanti dei sintomi, inibendo la malattia o la condizione, per esempio, arrestando lo sviluppo della malattia o

della condizione, alleviando la malattia o la condizione, causando la regressione della malattia o della condizione, alleviando una condizione causata dalla malattia o dalla condizione, o arrestando i sintomi della malattia o della condizione. I termini "trattare", "trattante" o "trattamento", includono, ma non sono limitati a, trattamenti profilattici e/o terapeutici.

Come usato nel presente documento, l' $IC_{50}$  si riferisce a una quantità, concentrazione o dosaggio di un particolare composto di prova che raggiunge un'inibizione del 50% di una risposta massima, come l'inibizione di MAGL, in un saggio che misura tale risposta. Come usato nel presente documento,  $EC_{50}$  si riferisce a un dosaggio, una concentrazione o una quantità di un particolare composto di prova che suscita una risposta dose-dipendente al 50% dell'espressione massima di una particolare risposta che è indotta, provocata o potenziata dal particolare composto di prova.

#### **Composizioni/Formulazioni farmaceutiche**

Le composizioni farmaceutiche possono essere formulate in modo convenzionale utilizzando uno o più vettori fisiologicamente accettabili, compresi gli eccipienti e gli ausiliari che facilitano la trasformazione dei composti attivi in preparazioni che possono

essere utilizzate a livello farmaceutico. La corretta formulazione dipende dalla via di somministrazione scelta. Tutte le tecniche, i vettori e gli eccipienti ben noti possono essere usati come adatti e come in-tesi nella tecnica; Un riassunto delle composizioni farmaceutiche nel presente documento descritte può essere trovato, per esempio, in Remington: The Science and 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. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Nei seguenti paragrafi, soltanto le composizioni farmaceutiche comprendenti il Composto 6, forma 1, sono secondo l'invenzione. Tutte le altre composizioni sono puramente a scopo illustrativo. Una composizione farmaceutica, così come utilizzata nel presente documento, si riferisce a una miscela del Composto 1, del Composto 2, del Composto 3, del Composto 4, del Composto 5, o del Composto 6 con altri componenti chimici, quali trasportatori, stabilizzanti, diluenti, disperdenti, sospendenti, addensanti e/o eccipienti. La

composizione farmaceutica facilita la somministrazione del composto a un mammifero. Nel praticare i metodi di trattamento o di uso forniti nel presente documento, quantità terapeuticamente efficaci di Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 sono somministrati in una composizione farmaceutica a un mammifero che ha una malattia, un disturbo o una condizione da trattare. Preferibilmente, il mammifero è un umano. Una quantità terapeuticamente efficace può variare ampiamente a seconda della gravità della malattia, l'età e la salute relativa del soggetto, la potenza del composto utilizzato e altri fattori. composti possono essere utilizzati singolarmente o in combinazione con uno o più agenti terapeutici come componenti di miscele.

Il termine "associazione farmaceutica", così come utilizzato nel presente documento, indica un prodotto che risulta dalla miscelazione o dall'associazione di più di un principio attivo e comprende sia le associazioni fisse che quelle non fisse dei principi attivi. Il termine "combinazione fissa" significa che i principi attivi, ad esempio il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6, e un coagente, sono entrambi somministrati a un paziente contemporaneamente sotto forma

di un'unica entità o dosaggio. Il termine "combinazione non fissa" significa che i principi attivi, ad esempio il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 e un coagente, sono somministrati a un paziente come entità separate simultaneamente, contemporaneamente o in sequenza senza limiti di tempo specifici, dove tale somministrazione fornisce livelli efficaci dei due composti nel corpo del paziente. Quest'ultimo vale anche per la terapia con cocktail, ad esempio la somministrazione di tre o più principi attivi.

In alcune forme di realizzazione, il composto cristallino 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 è incorporato in composizioni farmaceutiche per fornire forme di dosaggio solide orali. In altre forme di realizzazione, il composto cristallino 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 è usato per preparare composizioni farmaceutiche diverse dalle forme di dosaggio solide orali. Le formulazioni farmaceutiche nel presente documento descritte possono essere somministrate a un soggetto tramite vie di somministrazione multiple, comprese, ma non limitate a, orale, parenterale (ad esempio, intravenosa, sottocutanea, intramuscolare), intranasale, buccale, topica, rettale o vie

di somministrazione transdermica. Le formulazioni farmaceutiche nel presente documento descritte includono, ma non sono limitate a, dispersioni liquide acquose, dispersioni autoemulsionanti, soluzioni solide, dispersioni liposomiali, aerosol, forme di dosaggio solide, polveri, formulazioni a rilascio immediato, formulazioni a rilascio controllato, formulazioni a fusione rapida, compresse, capsule, pillole, formulazioni a rilascio ritardato, formulazioni a rilascio prolungato, formulazioni a rilascio pulsatile, formulazioni multiparticellari e formulazioni miste a rilascio immediato e controllato.

Le composizioni farmaceutiche che includono un composto descritto nel presente documento possono essere prodotte in modo convenzionale, come, solo a titolo di esempio, per mezzo di processi convenzionali di miscelazione, dissoluzione, granulazione, confettatura, levigatura, emulsione, incapsulamento, intrappolamento o compressione.

#### **Forme di dosaggio**

Le composizioni farmaceutiche nel presente documento descritte possono essere formulate per la somministrazione a un mammifero attraverso qualsiasi mezzo convenzionale, compreso, ma non limitato a, vie di somministrazione orale, parenterale (ad esempio, in-

travenosa, sottocutanea o intramuscolare), buccale, intranasale, rettale o transdermica. Come usato nel presente documento, il termine "soggetto" è usato per indicare un animale, preferibilmente un mammifero, incluso un essere umano o non umano. I termini paziente e soggetto possono essere usati in modo intercambiabile.

Inoltre, le composizioni farmaceutiche nel presente documento descritte, che includono il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 possono essere formulate in qualsiasi forma di dosaggio adatta, comprese, ma non limitate a, forme di dosaggio solide orali, formulazioni a rilascio controllato, formulazioni a fusione rapida, formulazioni effervescenti, compresse, polveri, pillole, capsule, formulazioni a rilascio ritardato, formulazioni a rilascio esteso, formulazioni a rilascio pulsatile, formulazioni multiparticellari e formulazioni miste a rilascio immediato e a rilascio controllato.

Le preparazioni farmaceutiche per uso orale possono essere ottenute mescolando uno o più eccipienti solidi con uno o più dei composti descritti nel presente documento, opzionalmente macinando la miscela risultante, ed elaborando la miscela di granuli, dopo aver

aggiunto gli ausiliari adatti, se desiderato, per ottenere compresse o nuclei di confetti. Eccipienti adatti includono, per esempio, riempitivi come zuccheri, tra cui lattosio, saccarosio, mannitolo o sorbitolo; preparazioni di cellulosa come, per esempio, amido di mais, amido di frumento, amido di riso, fecola di patate, gelatina, gomma adragante, metilcellulosa, cellulosa microcristallina, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa di sodio; o altri come: polivinilpirrolidone (PVP o povidone) o fosfato di calcio. Se desiderato, possono essere aggiunti agenti disintegranti, come il sodio croscarmellosso reticolato, il polivinilpirrolidone, l'agar o l'acido alginico o un suo sale come l'alginato di sodio.

I preparati farmaceutici, che possono essere utilizzati per via orale, comprendono capsule a pressione in gelatina, nonché capsule morbide e sigillate in gelatina e un plastificante, come il glicerolo o il sorbitolo. Le capsule a pressione possono contenere i principi attivi in miscela con additivo come il lattosio, leganti come gli amidi, e/o lubrificanti come lo stearato di talco o magnesio e, opzionalmente, stabilizzanti. Nelle capsule molli, i composti attivi possono essere disciolti o sospesi in liquidi idonei,

come oli grassi, paraffina liquida o glicoli polietilenici liquidi. Inoltre, possono essere aggiunti stabilizzanti. Tutte le formulazioni per somministrazione orale devono essere in dosi adatte a tale somministrazione.

In alcune forme di realizzazione, le forme di dosaggio solide nel presente documento descritte possono avere la forma di una compressa (compresa una compressa di sospensione, una compressa a fusione rapida, una compressa a disintegrazione del morso, una compressa a rapida disintegrazione, una compressa effervescente o una compressa), una pillola, una polvere (compresa una polvere confezionata sterile, una polvere dispensabile o una polvere effervescente), una capsula (comprese capsule morbide o rigide, ad esempio, capsule fatte di gelatina di derivazione animale o di derivazione vegetale HPMC, o "capsule a spruzzo"), dispersione solida, soluzione solida, forma di dosaggio bioerodibile, formulazioni a rilascio controllato, forme di dosaggio a rilascio pulsatile, forme di dosaggio multiparticolato, pellet, granuli, o un aerosol. In altre forme di realizzazione, la formulazione farmaceutica è in forma di polvere. In altre forme di realizzazione ancora, la formulazione farmaceutica è nella forma di una compressa, compreso

ma non limitato a, una compressa a fusione rapida. Inoltre, le formulazioni farmaceutiche nel presente documento descritte possono essere somministrate come una singola capsula o in forma di dosaggio di capsule multiple. In alcune forme di realizzazione, la formulazione farmaceutica è somministrata in due, o tre, o quattro, capsule o compresse.

In alcune forme di realizzazione, le forme di dosaggio solide, ad esempio compresse, compresse effervescenti e capsule, sono preparate mescolando particelle di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 con uno o più eccipienti farmaceutici per formare una composizione di miscela di massa. Quando ci si riferisce a queste composizioni di miscele alla rinfusa come omogenee, si intende che le particelle di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono disperse uniformemente nella composizione in modo che la composizione possa essere facilmente suddivisa in forme di dosaggio unitario ugualmente efficaci, come compresse, pillole e capsule. I singoli dosaggi unitari possono anche includere rivestimenti in pellicola, che si disintegrano all'ingestione orale o al contatto con il diluente. Queste formulazioni possono essere prodotte con tecniche farmacologiche convenziona-

li.

Le tecniche farmacologiche convenzionali includono, ad esempio, uno o una combinazione di metodi: (1) miscelazione a secco, (2) compressione diretta, (3) macinazione, (4) granulazione secca o non acquosa, (5) granulazione umida, o (6) fusione. Si veda, per esempio, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Altri metodi includono, ad esempio, l'essiccazione a spruzzo, il rivestimento in padella, la granulazione per fusione, la granulazione, l'essiccazione a spruzzo o il rivestimento in letto fluido (ad esempio, il rivestimento Wurster), il rivestimento tangenziale, la spruzzatura superiore, la pastigliatura, l'estrusione e simili.

Le forme di dosaggio solide farmaceutiche nel presente documento descritte possono includere il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6, e uno o più additivi farmaceuticamente accettabili come un vettore compatibile, un legante, un agente di riempimento, un agente di sospensione, un agente aromatizzante, agente dolcificante, agente disintegrante, agente disperdente, tensioattivo, lubrificante, colorante, diluente, solubilizzante, agente umidificante, plastificante, stabilizzatore, potenziatore della penetrazione,

agente bagnante, agente antischiuma, antiossidante, conservante, o una o più combinazioni di questi. In altri aspetti ancora, utilizzando procedure di rivestimento standard, come quelle descritte in Remington's Pharmaceutical Sciences, 20a edizione (2000), una pellicola di rivestimento viene fornita intorno alla formulazione del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6. In una forma di realizzazione, alcune o tutte le particelle del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono rivestite. In un'altra forma di realizzazione, alcune o tutte le particelle del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono microincapsulate. In un'altra forma di realizzazione ancora, le particelle del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 non sono microincapsulate e non sono rivestite.

I carrier adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, acacia, gelatina, biossido di silicio colloidale, glicerofosfato di calcio, lattato di calcio, maltodestrina, glicerina, silicato di magnesio, caseinato di sodio, lecitina di soia, cloruro di sodio, fosfato tricalcico, fosfato dipotassico,

stearoil lattilato di sodio, carragenina, monogliceride, digliceride, amido pregelatinizzato, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa acetato stearato, saccarosio, cellulosa microcristallina, lattosio, mannitolo e simili.

Gli agenti di riempimento adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, lattosio, carbonato di calcio, fosfato di calcio, fosfato di calcio dibasico, solfato di calcio, cellulosa microcristallina, polvere di cellulosa, destrosio, destrati, destrano, amidi, amido pregelatinizzato, idrossipropilmetacellulosa (HPMC), idrossipropilmetacellulosa ftalato, idrossipropilmetacellulosa acetato stearato (HPMCAS), saccarosio, xilitolo, lattitolo, mannitolo, sorbitolo, cloruro di sodio, polietilenglicole e simili.

Per rilasciare il Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 da una matrice di forma di dosaggio solida nel modo più efficiente possibile, i disintegranti sono spesso utilizzati nella formulazione, soprattutto quando le forme di dosaggio sono compresse con legante. I disintegranti aiutano la rottura della matrice della forma di dosaggio tramite gonfiore o azione capillare quando l'umidità

viene assorbita nella forma di dosaggio. I disintegranti adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, amido naturale come amido di mais o fecola di patate, un amido pregelatinizzato come National 1551 o Amijel®, o glicolato di amido di sodio come Promogel® o Explotab®, una cellulosa come un prodotto del legno, cellulosa metilcristallina, ades, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel®PH102, Avicel® PH 105, Elcema® P 100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, e Solka-Floc®, metilcellulosa, croscarmellosa, o una cellulosa reticolata, come la carbossimetilcellulosa sodica reticolata (Ac-Di-Sol®), la carbossimetilcellulosa reticolata o la croscarmellosa reticolata, un amido reticolato come l'amido glicolato di sodio, un polimero reticolato come il crosprovidone, un polivinilpirrolidone reticolato, un alginato come l'acido alginico o un sale dell'acido alginico come l'alginato di sodio, un'argilla come Veegum® HV (silicato di magnesio e alluminio), una gomma come agar, guar, carrube, Karaya, pectina, o tragacanth, sodio amido glicolato, bentonite, una spugna naturale, un tensioattivo, una resina come una resina a scambio cationico, polpa di agrumi, laurilsolfato di sodio, laurilsolfato di sodio in amido combinato, e simili.

In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, l'agente disintegratore è selezionato dal gruppo composto da amido naturale, un amido pregelatinizzato, un amido di sodio, cellulosa metilcristallina, metilcellulosa, croscarmellosa, croscarmellosa sodica, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, carbossimetilcellulosa reticolata, croscarmellosa reticolata, amido reticolato come l'amido glicolato di sodio, polimero reticolato come il crosprovidone, polivinilpirrolidone reticolato, alginato di sodio, argilla o gomma. In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, l'agente disintegratore è il sodio croscarmellosa.

I leganti conferiscono coesione alle formulazioni solide di dosaggio orale: per la formulazione di capsule riempite di polvere, aiutano la formazione di tappi che possono essere riempiti in capsule a guscio morbido o duro e per la formulazione di compresse, assicurano che la compressa rimanga intatta dopo la compressione e aiutano a garantire l'uniformità della miscela prima di una fase di compressione o di riempimento. I materiali adatti all'uso come leganti nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, carbossimetilcellulosa, metilcellulosa (ad es, Methocel®),

idrossipropilmetilcellulosa (es. Hypromellose USP Pharmacoat-603, idrossipropilmetilcellulosa acetato stearato (Aqoate HS-LF e HS), idrossietilcellulosa, idrossipropilcellulosa (es. Klucel®), etilcellulosa (es. Ethocel®), e cellulosa microcristallina (es, Avicel®), destrosio microcristallino, amilosio, silicato di magnesio e alluminio, acidi polisaccaridi, bentoniti, gelatina, copolimero polivinilpirrolidone/acetato di vinile, crosopovidone, povidone, amido, amido pregelatinizzato, tragacanto, destrina, uno zucchero, come il saccarosio (es, Dipac®), glucosio, destrosio, melassa, mannitolo, sorbitolo, xilitolo (es, Xylitab®), lattosio, una gomma naturale o sintetica come l'acacia, la gomma adragante, la gomma ghatti, la mucillagine delle bucce di isapolo, l'amido, il polivinilpirrolidone (ad esempio, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10 e Povidone® K-12), l'arabogalattano di larice, Veegum®, il polietilenglicole, le cere, l'alginato di sodio e simili.

In generale, livelli di legante del 20-70% sono utilizzati nelle formulazioni di capsule di gelatina ri-piene di polvere. Il livello di utilizzo del legante nelle formulazioni delle compresse varia se la compressione diretta, la granulazione a umido, la compattazione a rullo, o l'utilizzo di altri eccipienti

come le cariche che possono agire come legante moderato. I formulatori esperti nella tecnica possono determinare il livello di legante per le formulazioni, ma il livello di utilizzo del legante fino al 70% nelle formulazioni di compresse è comune.

I lubrificanti o glidanti adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, acido stearico, idrossido di calcio, talco, amido di mais, sodio stearil fumarato, sali di metalli alcalini e alcalino-terrosi, come alluminio, calcio, magnesio, zinco, acido stearico, stearati di sodio, stearato di magnesio, stearato di zinco, cere, Stearowet®, acido boricco, benzoato di sodio, acetato di sodio, cloruro di sodio, leucina, un polietilenglicole o un metossipolietilenglicole come Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, glicole propilenico, oleato di sodio, gliceril behenato, gliceril palmitostearato, gliceril benzoato, magnesio o sodio laurilsolfato, e simili. In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, il lubrificante è selezionato dal gruppo composto da acido stearico, idrossido di calcio, talco, amido di mais, fumarato stearilico di sodio, acido stearico, stearati di sodio, stearato di magnesio, stearato di zinco e cere. In alcune forme

di realizzazione nel presente documento fornite, il lubrificante è lo stearato di magnesio.

Diluenti adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, zuccheri (compresi lattosio, saccarosio e destrosio), polisaccaridi (compresi destrati e maltodestrine), polioli (compresi mannitolo, xilitolo e sorbitolo), ciclodestrine e simili. In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, il diluente è selezionato dal gruppo costituito da lattosio, saccarosio, destrosio, destrati, maltodestrine, mannitolo, xilitolo, sorbitolo, ciclodestrine, fosfato di calcio, solfato di calcio, amidi, amidi modificati, cellulosa microcristallina, microcellulosa e talco. In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, il diluente è la cellulosa microcristallina.

Il termine "diluente non solubile in acqua" rappresenta composti tipicamente usati nella formulazione di prodotti farmaceutici, come fosfato di calcio, solfato di calcio, amidi, amidi modificati e cellulosa microcristallina, e microcellulosa (ad esempio, con una densità di circa 0,45 g/cm<sup>3</sup>, ad esempio Avicel, cellulosa in polvere), e talco.

Gli agenti bagnanti adatti per l'uso nelle forme di

dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ad esempio, l'acido oleico, il gliceril monostearato, il monooleato di sorbitano, il monolaurato di sorbitano, l'oleato di trietanolamina, il monooleato di sorbitano poliossietilene, il monolaurato di sorbitano poliossietilene, i composti di ammonio quaternario (ad es, Polyquat 10®), oleato di sodio, laurilsolfato di sodio, stearato di magnesio, docusato di sodio, triacetina, vitamina E TPGS e simili.

I tensioattivi adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ad esempio, sodio laurilsolfato, monooleato di sorbitano, monooleato di sorbitano poliossietilenico, polisorbati, polesomeri, sali biliari, monostearato di glicerile, copolimeri di ossido di etilene e ossido di propilene, ad esempio, Pluronic® (BASF), e simili. In alcune forme di realizzazione fornite nel presente documento, il tensioattivo è selezionato dal gruppo composto da laurilsolfato di sodio, monooleato di sorbitano, monooleato di sorbitano poliossietilenico, polisorbati, polesomeri, sali biliari, monostearato di glicerile, copolimeri di ossido di etilene e ossido di propilene. In alcune forme di realizzazione nel presente documento fornite, il tensioattivo è il laurilsolfato di sodio.

Gli agenti di sospensione adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, ma non sono limitati a, polivinilpirrolidone, per esempio, polivinilpirrolidone K12, polivinilpirrolidone K17, polivinilpirrolidone K25, o polivinilpirrolidone K30, polietilenglicole, per esempio, il polietilenglicole può avere un peso molecolare da circa 300 a circa 6000, o da circa 3350 a circa 4000, o da circa 7000 a circa 5400, copolimero vinilpirrolidone/acetato di vinile (S630), carbossimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa, polisorbato-80, idrossietilcellulosa, alginato di sodio, gomme, come, ad es. gomma adragante e gomma d'acacia, gomma di guar, xantani, compresa la gomma di xantano, zuccheri, cellulosici, come ad es. carbossimetilcellulosa sodica, metilcellulosa, carbossimetilcellulosa sodica, idrossipropilmetilcellulosa, idrossietilcellulosa, polisorbato-80, alginato di sodio, sorbitano monolaurato polietossilato, sorbitano monolaurato polietossilato, povidone e simili. Gli antiossidanti adatti per l'uso nelle forme di dosaggio solide nel presente documento descritte includono, per esempio, ad esempio, idrossitoluene butilato (BHT), ascorbato di sodio e tocoferolo.

Si dovrebbe apprezzare che c'è una notevole sovrappo-

sizione tra gli additivi usati nelle forme di dosaggio solide descritte nel presente documento. Così, gli additivi sopra elencati dovrebbero essere presi come puramente esemplari e non limitanti, dei tipi di additivi che possono essere inclusi nelle forme di dosaggio solide descritte nel presente documento. Le quantità di tali additivi possono essere facilmente determinate da un esperto nell' tecnica, secondo le particolari proprietà desiderate.

In altre forme di realizzazione, uno o più strati della formulazione farmaceutica sono plastificati. Illustrativamente, un plastificante è generalmente un solido o un liquido ad alto punto di ebollizione. I plastificanti adatti possono essere aggiunti da circa 0,01% a circa 50% in peso (w/w) della composizione del rivestimento. I plastificanti includono, ma non sono limitati a, dietilftalato, esteri di citrato, polietilenglicole, glicerolo, gliceridi acetilati, triacetina, polipropilenglicole, polietilenglicole, trietil citrato, dibutil sebacato, acido stearico, stearolo, stearato e olio di ricino.

Le compresse sono forme di dosaggio solide preparate compattando la miscela di massa delle formulazioni sopra descritte. In varie forme di realizzazione, le compresse che sono progettate per dissolversi in boc-

ca includeranno uno o più agenti aromatizzanti. In altre forme di realizzazione, le compresse includono una pellicola che circonda la compressa finale compressa. In alcune forme di realizzazione, il rivestimento della pellicola può fornire un rilascio ritardato del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 dalla formulazione. In altre forme di realizzazione, il rivestimento della pellicola aiuta la compliance del paziente (ad esempio, rivestimenti Opadry® o rivestimento di zucchero). I rivestimenti in pellicola che includono Opadry® vanno in genere da circa l'1% a circa il 3% del peso della compressa. In altre forme di realizzazione, le compresse includono uno o più eccipienti.

Una capsula può essere preparata, per esempio, ponendo la miscela sfusa della formulazione di Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 all'interno di una capsula. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni (sospensioni e soluzioni non acquose) sono poste in una capsula di gelatina morbida. In alcune forme di realizzazione, le formulazioni (sospensioni e soluzioni non acquose) sono poste in una capsula di gelatina a guscio duro. In altre forme di realizzazione, le formulazioni sono poste in capsule di gelatina standard o in capsule

non di gelatina come le capsule che comprendono HPMC. In altre forme di realizzazione, la formulazione è posta in una capsula da spruzzare, dove la capsula può essere ingoiata intera o la capsula può essere aperta e il contenuto cosparso sul cibo prima di mangiare. In alcune forme di realizzazione, la dose terapeutica è suddivisa in capsule multiple (ad esempio, due, tre o quattro). In alcune forme di realizzazione, l'intera dose della formulazione è fornita in una forma di capsula.

In varie forme di realizzazione, le particelle di Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 e uno o più eccipienti sono miscelati a secco e compressi in una massa, come una compressa, con una durezza sufficiente a fornire una composizione farmaceutica che si disintegra sostanzialmente in meno di circa 30 minuti, meno di circa 35 minuti, meno di circa 40 minuti, meno di circa 45 minuti, meno di circa 50 minuti, meno di circa 55 minuti, o meno di circa 60 minuti, dopo la somministrazione orale, rilasciando così la formulazione nel fluido gastrointestinale.

In un altro aspetto, le forme di dosaggio possono includere formulazioni microincapsulate. In alcune forme di realizzazione, uno o più altri materiali compa-

tibili sono presenti nel materiale di microincapsulazione. Materiali esemplari includono, ma non sono limitati a, modificatori di pH, facilitatori di erosione, agenti antischiuma, antiossidanti, agenti aromatizzanti e materiali di trasporto come leganti, agenti di sospensione, agenti di disintegrazione, agenti di riempimento, tensioattivi, solubilizzatori, stabilizzatori, lubrificanti, agenti bagnanti e diluenti. I materiali utili per la microincapsulazione nel presente documento descritti includono materiali compatibili con il Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 che isolano sufficientemente il Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 da altri eccipienti non compatibili. I materiali compatibili con il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono quelli che ritardano il rilascio dei composti del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 *in vivo*.

Esempi di materiali di microincapsulazione utili per ritardare il rilascio delle formulazioni che includono i composti nel presente documento descritti, includono, ma non sono limitati a, eteri di idrossipropilcellulosa (HPC) come Klucel® o Nisso HPC, eteri di

idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (L-HPC), eteri di idrossipropilmetilcellulosa (HPMC) come Sepipifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 e Benecel MP843, polimeri di metilcellulosa come Methocel®-A, hydroxypropylmethylcellulose acetate stearate Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) e Metolose®, Ethylcelluloses (EC) e loro miscele come E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcool polivinilico (PVA) come Opadry AMB, idrossietilcellulose come Natrosol®, carbossimetilcellulose e sali di carbossimetilcellulose (CMC) come Aqualon®-CMC, copolimeri di alcol polivinilico e polietilenglicole come Kollicoat IR®, monogliceridi (Myverol) trigliceridi (KLX), polietilenglicoli, amido alimentare modificato, polimeri acrilici e miscele di polimeri acrilici con eteri di cellulosa come Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD 100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D e Eudragit® NE 40D, acetato ftalato di cellulosa, sepifilms come miscele di HPMC e acido stearico, ciclodestrine e miscele di questi materiali.

In altre forme di realizzazione, i plastificanti come i glicoli polietilenici, ad esempio PEG 300, PEG 400,

PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 e PEG 800, l'acido stearico, il glicole propilenico, l'acido oleico e la triacetina sono incorporati nel materiale di microincapsulazione. In altre forme di realizzazione, il materiale microincapsulante utile per ritardare il rilascio delle composizioni farmaceutiche è dall'USP o dal National Formulary (NF). In altre forme di realizzazione, il materiale di microincapsulazione è Klucel. In altre forme di realizzazione ancora, il materiale di microincapsulazione è il metocel.

Il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 microincapsulati possono essere formulati con metodi conosciuti da una persona di ordinaria abilità nell'tecnica. Tali metodi noti includono, ad esempio, processi di essiccazione a spruzzo, processi di filatura disciolvente, processi di fusione a caldo, metodi di raffreddamento a spruzzo, letto fluido, deposizione elettrostatica, estrusione centrifuga, separazione di sospensione rotazionale, polimerizzazione all'interfaccia liquido-gas o solido-gas, estrusione a pressione, o bagno di estrazione con solvente a spruzzo. Oltre a queste, potrebbero essere utilizzate anche diverse tecniche chimiche, ad esempio la coacervazione complessa, l'evaporazione del solvente, l'incompa-

tibilità polimero-polimero, la polimerizzazione interfacciale in mezzi liquidi, la polimerizzazione in situ, l'essiccazione in-liquido e la desolvatazione in mezzi liquidi. Inoltre, possono essere utilizzati anche altri metodi come la compattazione a rullo, l'estrusione/sferonizzazione, la coacervazione o il rivestimento di nanoparticelle.

In un caso, le particelle di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono microincapsulate prima di essere formulate in una delle forme di cui sopra. In un'altra forma di realizzazione ancora, alcune o la maggior parte delle particelle sono rivestite prima di essere ulteriormente formulate utilizzando procedure di rivestimento standard, come quelle descritte in Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)

In altre forme di realizzazione, le formulazioni di dosaggio solido del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 sono plastificate (rivestite) con uno o più strati. Illustrativamente, un plastificante è generalmente un solido o un liquido ad alto punto di ebollizione. I plastificanti adatti possono essere aggiunti da circa 0,01% a circa 50% in peso (w/w) della composizione del rivestimento. I plastificanti includono, ma non sono limitati

a, dietilftalato, esteri di citrato, polietilenglicole, glicerolo, gliceridi acetilati, triacetina, polipropilenglicole, polietilenglicole, trietil citrato, dibutil sebacato, acido stearico, stearolo, stearato e olio di ricino.

In altre forme di realizzazione, una polvere che include le formulazioni con Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 può essere formulata per includere uno o più eccipienti farmaceutici e aromi. Tale polvere può essere preparata, per esempio, mescolando la formulazione e gli eccipienti farmaceutici opzionali per formare una composizione di miscela alla rinfusa. Altre forme di realizzazione includono anche un agente di sospensione e/o un agente bagnante. Questa miscela sfusa è uniformemente suddivisa in confezioni a dosaggio unitario o in confezioni multi-dosaggio.

In altre forme di realizzazione ancora, le polveri effervescenti sono anche preparate secondo la presente divulgazione. I sali effervescenti sono stati utilizzati per disperdere le medicine in acqua per la somministrazione orale. I sali effervescenti sono granuli o polveri grossolane che contengono un agente medicinale in una miscela secca, solitamente composta da bicarbonato di sodio, acido citrico e/o acido tar-

tarico. Quando i sali delle composizioni nel presente documento descritte vengono aggiunti all'acqua, gli acidi e la base reagiscono per liberare gas di anidride carbonica, causando così "effervescenza" Esempi di sali effervescenti includono, ad esempio, i seguenti ingredienti: bicarbonato di sodio o una miscela di bicarbonato di sodio e carbonato di sodio, acido citrico e/o acido tartarico. Qualsiasi combinazione acido-base che risulti nella liberazione di anidride carbonica può essere usata al posto della combinazione di bicarbonato di sodio e acidi citrico e tartarico, purché gli ingredienti siano adatti all'uso farmaceutico e risultino in un pH di circa 6,0 o superiore.

In alcune forme di realizzazione, le forme di dosaggio solide nel presente documento descritte possono essere formulate come forme di dosaggio orali a rilascio ritardato rivestite enteriche, cioè come una forma di dosaggio orale di una composizione farmaceutica come descritto nel presente documento che utilizza un rivestimento enterico per influenzare il rilascio nell'intestino tenue del tratto gastrointestinale. La forma di dosaggio rivestita enterica può essere una compressa o stampata o estrusa (rivestita o non rivestita) contenente granuli, polvere, pellet,

perle o particelle del principio attivo e/o altri componenti della composizione, a loro volta rivestiti o non rivestiti. La forma di dosaggio orale con rivestimento enterico può anche essere una capsula (rivestita o non rivestita) contenente pellet, perle o granuli del supporto solido o della composizione, a loro volta rivestiti o non rivestiti.

Il termine "rilascio ritardato" come usato nel presente documento si riferisce alla consegna in modo che il rilascio possa essere realizzato in qualche posizione generalmente prevedibile nel tratto intestinale più distale a quella che sarebbe stata realizzata se non ci fossero state alterazioni del rilascio ritardato. In alcune forme di realizzazione il metodo per il ritardo del rilascio è il rivestimento. Qualsiasi rivestimento dovrebbe essere applicato ad uno spessore sufficiente tale che l'intero rivestimento non si dissolva nei fluidi gastrointestinali a pH inferiore a circa 5, ma si dissolva a pH circa 5 e superiore. Ci si aspetta che qualsiasi polimero anionico che esibisce un profilo di solubilità dipendente dal pH possa essere usato come rivestimento enterico nei metodi e nelle composizioni nel presente documento descritti per ottenere la consegna al tratto gastrointestinale inferiore. In alcune forme di realiz-

zazione i polimeri nel presente documento descritti sono polimeri carbossilici anionici. In altre forme di realizzazione, i polimeri e le loro miscele compatibili, e alcune delle loro proprietà, includono, ma non sono limitati a:

Gommalacca, detta anche lacca purificata, un prodotto raffinato ottenuto dalla secrezione resinosa di un insetto. Questo rivestimento si dissolve in mezzi a  $\text{pH} > 7$ ;

Polimeri acrilici. Le prestazioni dei polimeri acrilici (soprattutto la loro solubilità nei fluidi biologici) possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Esempi di polimeri acrilici adatti includono copolimeri di acido metacrilico e copolimeri di metacrilato di ammonio. Le serie Eudragit E, L, S, RL, RS e NE (Rohm Pharma) sono disponibili come solubilizzati in solvente organico, dispersione acquosa o polveri secche. Le serie Eudragit RL, NE e RS sono insolubili nel tratto gastrointestinale ma sono permeabili e sono usate principalmente per il targeting del colon. La serie E di Eudragit si dissolve nello stomaco. Le serie Eudragit L, L-30D e S sono insolubili nello stomaco e si dissolvono nell'intestino;

Derivati della cellulosa. Esempi di derivati di cellulosa adatti sono: etilcellulosa; miscele di reazio-

ne di esteri parziali acetati di cellulosa con anidride ftalica. Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. L'acetato ftalato di cellulosa (CAP) si dissolve a pH >6. Aquateric (FMC) è un sistema a base acquosa ed è un psuedolatex CAP essiccato a spruzzo con particelle <1 µm. Altri componenti di Aquateric possono includere pluronici, Tweens e monogliceridi acetilati. Altri derivati della cellulosa adatti includono: acetato trimellitato di cellulosa (Eastman); metilcellulosa (Pharmacoat, Methocel); idrossipropilmetilcellulosa ftalato (HPMCP); idrossipropilmetilcellulosa succinato (HPMCS); e idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato (ad esempio, AQOAT (Shin Etsu)). Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Per esempio, HPMCP come HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F sono adatti. Le prestazioni possono variare in base al grado e al tipo di sostituzione. Per esempio, i gradi adatti di acetato succinato di idrossipropilmetilcellulosa includono, ma non sono limitati a, AS-LG (LF), che si dissolve a pH 5, AS-MG (MF), che si dissolve a pH 5,5, e AS-HG (HF), che si dissolve a pH più alti. Questi polimeri sono offerti come granuli, o come polveri fini per dispersioni acquose; poli vinil acetato ftalato (PVAP). Il PVAP si

dissolve a pH >5, ed è molto meno permeabile al vapore acqueo e ai fluidi gastrici.

In alcune forme di realizzazione, il rivestimento può, e di solito lo fa, contenere un plastificante ed eventualmente altri eccipienti di rivestimento come coloranti, talco e/o stearato di magnesio, che sono ben noti nella tecnica. I plastificanti adatti includono il citrato di trietile (Citroflex 2), la triacetina (triacetato di glicerile), il citrato di trietile acetilico (Citroflex A2), il Carbowax 400 (polietilenglicole 400), lo ftalato di dietile, il citrato di tributile, i monogliceridi acetilati, il glicerolo, gli esteri di acidi grassi, il glicole propilenico e lo ftalato di dibutile. In particolare, i polimeri acrilici carbossilici anionici di solito contengono il 10-25% in peso di un plastificante, specialmente dibutilftalato, polietilenglicole, trietil citrato e triacetina. Le tecniche di rivestimento convenzionali, come il rivestimento a spruzzo o in padella, sono impiegate per applicare i rivestimenti. Lo spessore del rivestimento deve essere sufficiente a garantire che la forma di dosaggio orale rimanga intatta fino al raggiungimento del sito desiderato di consegna topica nel tratto intestinale.

Coloranti, distaccanti, tensioattivi, agenti anti-

schiuma, lubrificanti (ad esempio, cera carnuba o PEG) possono essere aggiunti ai rivestimenti oltre ai plastificanti per solubilizzare o disperdere il materiale di rivestimento, e per migliorare le prestazioni del rivestimento e il prodotto rivestito.

In altre forme di realizzazione, le formulazioni descritte nel presente documento, che includono il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 sono consegnati usando una forma di dosaggio pulsatile. Una forma di dosaggio pulsatile è in grado di fornire uno o più impulsi di rilascio immediato in punti temporali predeterminati dopo un tempo di ritardo controllato o in siti specifici. Molti altri tipi di sistemi di rilascio controllato noti a quelli di ordinaria abilità nell' tecnica e sono adatti per l'uso con le formulazioni descritte nel presente documento. Esempi di tali sistemi di consegna includono, ad esempio, sistemi basati su polimeri, come l'acido polilattico e poliglicolico, polianidridi e policaprolattone; matrici porose, sistemi non basati su polimeri che sono lipidi, inclusi steroli, come colesterolo, esteri di colesterolo e acidi grassi, o grassi neutri, come mono-, di- e trigliceridi; sistemi di rilascio idrogel; sistemi silastici; sistemi basati su peptidi; rive-

stimenti in cera, forme di dosaggio bioerodibili, compresse utilizzando leganti tradizionali e simili. Si veda, per esempio, 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. nn. 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 e 6,932,983.

In alcune forme di realizzazione, le formulazioni farmaceutiche sono fornite che includono le particelle del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 almeno un agente disperdente o sospendente per la somministrazione orale ad un soggetto. Le formulazioni possono essere una polvere e/o granuli per la sospensione, e dopo la miscelazione con acqua, si ottiene una sospensione sostanzialmente uniforme.

È da apprezzare che c'è una sovrapposizione tra gli additivi sopra elencati usati nelle dispersioni o sospensioni acquose descritte nel presente documento, poiché un dato additivo è spesso classificato diversamente da diversi professionisti del settore, o è comunemente usato per una qualsiasi delle diverse funzioni. Così, gli additivi sopra elencati dovrebbe-

ro essere presi come puramente esemplare e non limitante, dei tipi di additivi che possono essere inclusi nelle formulazioni descritte nel presente documento. Le quantità di tali additivi possono essere facilmente determinate da un esperto nell' tecnica, secondo le particolari proprietà desiderate.

### **Dosaggio e schemi di trattamento**

In alcune forme di realizzazione, la quantità di Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 0,5 mg/giorno a circa 1000 mg/giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 1 mg al giorno a circa 500 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 2 mg al giorno a circa 400 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 5 mg al giorno a circa 300 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5

o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 10 mg al giorno a circa 160 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 5 mg al giorno a circa 100 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 1 mg al giorno a circa 50 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 2 mg al giorno a circa 50 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 2 mg al giorno a circa 30 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 1 mg al giorno a circa 20 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è

da circa 2 mg al giorno a circa 20 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 1 mg al giorno a circa 10 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è da circa 2 mg al giorno a circa 10 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 500 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 450 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 400 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 350 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, compo-

sto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 300 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 275 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 250 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 225 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 200 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 190 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 180 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità

di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 170 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 160 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 150 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 140 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 130 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 120 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 110 mg al giorno. In alcune for-

me di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 100 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 95 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 90 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 85 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 80 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 75 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 70 mg al

giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 65 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 60 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 55 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 50 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 45 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 40 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 35

mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 30 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 25 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 20 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 15 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 10 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 5 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è

di circa 2 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, la quantità di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 che viene somministrato a un mammifero è di circa 1 mg al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato per via orale. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato una volta al giorno, due volte al giorno o tre volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato quotidianamente. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato a giorni alterni. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 è una terapia di mantenimento.

Il composto 1, il composto 2, il composto 3, il com-

posto 4, il composto 5 o il composto 6 possono essere utilizzati nella preparazione di medicinali per l'inibizione di MAGL o per il trattamento di malattie o condizioni che beneficerebbero, almeno in parte, dell'inibizione di MAGL, compreso il trattamento dell'infiammazione o del dolore neuropatico. Inoltre, un metodo per il trattamento di una qualsiasi delle malattie o condizioni nel presente documento descritte in un soggetto che ha bisogno di tale trattamento, comporta la somministrazione di composizioni farmaceutiche contenenti Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5, o Composto 6, o solvato farmacologicamente accettabile, in quantità terapeuticamente efficaci a detto soggetto.

Le composizioni contenenti il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 sono somministrate per il trattamento profilattico, terapeutico o di mantenimento. In alcune forme di realizzazione, le composizioni contenenti Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5 o Composto 6 sono somministrate per applicazioni terapeutiche. In alcune forme di realizzazione, le composizioni contenenti il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 sono somministrate per applicazioni profi-

lattiche.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato quotidianamente. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato a giorni alterni.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato una volta al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato due volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato tre volte al giorno. In alcune forme di realizzazione, il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6 viene somministrato quattro volte al giorno.

In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato fino alla progressione della malattia, alla tossicità inaccettabi-

le o alla scelta individuale. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato quotidianamente fino alla progressione della malattia, alla tossicità inaccettabile o alla scelta individuale. In alcune forme di realizzazione, il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 viene somministrato a giorni alterni fino alla progressione della malattia, alla tossicità inaccettabile o alla scelta individuale.

Nel caso in cui le condizioni del paziente migliorino, a discrezione del medico la somministrazione dei composti può essere continua; in alternativa, la dose di farmaco somministrata può essere temporaneamente ridotta o temporaneamente sospesa per un certo periodo di tempo (cioè, una "sospensione del farmaco"). La durata della sospensione del farmaco può variare tra 2 giorni e 1 anno, compresi, a titolo di esempio, 2 giorni, 3 giorni, 4 giorni, 5 giorni, 6 giorni, 7 giorni, 10 giorni, 12 giorni, 15 giorni, 20 giorni, 28 giorni, 35 giorni, 50 giorni, 70 giorni, 100 giorni, 120 giorni, 150 giorni, 180 giorni, 200 giorni, 250 giorni, 280 giorni, 300 giorni, 320 giorni, 350 giorni, o 365 giorni. La riduzione della dose durante

una sospensione del farmaco può essere dal 10% al 100%, incluso, a titolo di esempio, il 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100%.

Una volta che il miglioramento delle condizioni del paziente si è verificato, viene somministrata una dose di mantenimento, se necessario. Successivamente, il dosaggio o la frequenza di somministrazione, o entrambi, possono essere ridotti, in funzione dei sintomi, ad un livello al quale il miglioramento della malattia, del disturbo o della condizione viene mantenuto. I pazienti possono, tuttavia, richiedere un trattamento intermittente a lungo termine in caso di ricomparsa dei sintomi.

La quantità di un dato agente che corrisponderà a tale quantità varierà a seconda di fattori quali il particolare composto, la gravità della malattia, l'identità (ad esempio, il peso) del soggetto o dell'ospite da trattare, ma può comunque essere ordinariamente determinata in un modo noto nella tecnica secondo le circostanze particolari che circondano il caso, tra cui, ad esempio, l'agente specifico da somministrare, la via di somministrazione e il soggetto o l'ospite da trattare. In generale, tuttavia, le dosi impiegate per il trattamento dell'uomo adulto sa-

ranno tipicamente nell'intervallo di 0,02-5000 mg al giorno, o da circa 1-1500 mg al giorno. La dose desiderata può essere convenientemente presentata in una singola dose o come dosi divise somministrate simultaneamente (o in un breve periodo di tempo) o a intervalli appropriati, per esempio come due, tre, quattro o più sottodosi al giorno.

La composizione farmaceutica descritta nel presente documento può essere in forme di dosaggio unitarie adatte alla somministrazione singola di dosaggi precisi. In forma di dosaggio unitario, la formulazione è divisa in dosi unitarie contenenti quantità appropriate di uno o più composto. Il dosaggio unitario può essere sotto forma di una confezione contenente quantità discrete della formulazione. Esempi non limitativi sono compresse o capsule confezionate e polveri in fiale o ampolle. Le composizioni in sospensione acquosa possono essere confezionate in contenitori monodose non richiudibili. In alternativa, si possono usare contenitori richiudibili a dosi multiple, nel qual caso è tipico includere un conservante nella composizione. Le gamme di cui sopra sono semplicemente suggestive, poiché il numero di variabili in relazione a un regime di trattamento individuale è grande, e notevoli escursioni da questi valori racco-

mandati non sono rare. Tali dosaggi possono essere modificati in funzione di una serie di variabili, non limitate all'attività del composto utilizzato, alla malattia o condizione da trattare, alla modalità di somministrazione, alle esigenze del singolo soggetto, alla gravità della malattia o condizione da trattare e al giudizio del medico.

La tossicità e l'efficacia terapeutica di tali regimi terapeutici possono essere determinate da procedure farmaceutiche standard in colture cellulari o animali da esperimento, compresa, ma non solo, la determinazione della  $LD_{50}$  (la dose letale per il 50% della popolazione) e la  $ED_{50}$  (la dose terapeuticamente efficace nel 50% della popolazione). Il rapporto di dose tra gli effetti tossici e terapeutici è l'indice terapeutico e può essere espresso come rapporto tra  $LD_{50}$  e  $ED_{50}$ . Sono preferiti i composti che presentano elevati indici terapeutici. I dati ottenuti dai saggi di coltura cellulare e dagli studi sugli animali possono essere utilizzati nella formulazione di una gamma di dosaggi per l'uso nell'uomo. Il dosaggio di tali composti si trova preferibilmente all'interno di una gamma di concentrazioni circolanti che includono l' $ED_{50}$  con tossicità minima. Il dosaggio può variare all'interno di questo intervallo a seconda della for-

ma di dosaggio impiegata e della via di somministrazione utilizzata.

### **Metodi**

Come menzionato in precedenza, qualsiasi riferimento ai metodi di trattamento si riferisce ai composti e alle composizioni farmaceutiche per l'uso in un metodo per il trattamento del corpo umano o animale mediante terapia (o per la diagnosi). L'uso terapeutico secondo l'invenzione è definito nelle rivendicazioni allegate 3 e 4. In alcune forme di realizzazione divulgate qui sono metodi di modulazione dell'attività di MAGL. I metodi previsti, ad esempio, comprendono l'esposizione di tale enzima ad un composto descritto nel presente documento. La capacità dei composti descritti nel presente documento di modulare o inibire MAGL è valutata da procedure note nella tecnica e/o descritte nel presente documento. Un altro aspetto di questa divulgazione fornisce metodi di trattamento di una malattia associata all'espressione o all'attività di MAGL in un paziente.

Nel presente documento sono rivelati anche metodi per trattare e/o prevenire in un paziente che ne ha bisogno un disturbo come uno o più dolori acuti o cronici e neuropatie. I metodi divulgati includono la somministrazione di una quantità farmaceuticamente effica-

ce di un composto descritto nel presente documento.

*Dolore neuropatico e infiammazione*

Gli inibitori MAGL sono efficaci in diversi modelli di dolore nei roditori, compresi i modelli di dolore neuropatico. Gli inibitori MAGL riducono anche la malattia e l'infiammazione in diversi modelli preclinici. Nel modello di encefalomyelitis sperimentale autoimmune del topo della sclerosi multipla, l'inibizione di MAGL ha ridotto la gravità della malattia, impedito la demielinizzazione e ridotto l'infiammazione. In alcune forme di realizzazione è un metodo di trattamento del dolore in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5, o Composto 6 descritto nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento del dolore neuropatico in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento del dolore infiammatorio in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione

al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento dell'infiammazione in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento descritto.

*Dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore da cancro e dolore causato da neuropatia periferica*

Gli inibitori MAGL hanno mostrato efficacia in diversi modelli di dolore nei roditori, compresi i modelli di dolore acuto, dolore infiammatorio, dolore da cancro e dolore causato dalla neuropatia periferica indotta dalla chemioterapia.

In alcune forme di realizzazione, il presente documento è un metodo di trattamento del dolore acuto in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento descritto. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento

del dolore infiammatorio in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del dolore del cancro in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento si descrive un metodo di trattamento del dolore causato dalla neuropatia periferica in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Dolore centrale

Il dolore centrale è il dolore neuropatico causato da una lesione o da una disfunzione del sistema nervoso centrale, per esempio, post-stroke, sclerosi multipla, neuromielite ottica, mielite trasversa infiammatoria idiopatica, lesione del midollo spinale, sin-

drome del dolore brachiale-radiale e dolore cranio-facciale centrale. Gli esocannabinoidi hanno dimostrato attività nel dolore centrale associato alla sclerosi multipla. Per esempio, uno studio di gruppo parallelo randomizzato in doppio cieco di 4 settimane con MS e dolore centrale, utilizzando uno spray oromucoso, THC/CBD, contenente l'agonista CB1 delta-9-tetraidrocannabinolo e cannabidiolo (un altro alcool derivato dalla cannabis) ha mostrato che l'agente attivo era superiore al placebo nel ridurre l'intensità media del dolore (NRS-11) e dei disturbi del sonno. La stessa preparazione THC/CBD è stata studiata in un gruppo più ampio di pazienti con SM con dolore neuropatico centrale utilizzando un disegno a due fasi; nella seconda fase di questo studio, il tempo al fallimento del trattamento (endpoint primario) ha favorito statisticamente il THC/CBD, così come un miglioramento del Pain NRS-11 e della qualità del sonno. Diversi altri studi di terzi sugli esocannabinoidi nel dolore centrale hanno indicato un'attività.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento del dolore centrale. In alcune forme di realizzazione, il nel presente documento descritto è

un metodo di trattamento del dolore centrale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del dolore post-ictus in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del dolore associato alla sclerosi multipla in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento descritto è un metodo di trattamento della neuromielite optica in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel pre-

sente documento. In alcune forme di realizzazione, il nel presente documento descritto è un metodo di trattamento della mielite trasversa infiammatoria idiopatica in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento descritto. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del dolore associato a una lesione del midollo spinale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, il presente documento è un metodo di trattamento della sindrome del dolore brachiale-radiale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, il nel presente documento descritto è un metodo di trattamento del dolore cranio-facciale centrale in un paziente che ne ha bisogno,

comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

### Fibromialgia

La fibromialgia (FM) è una condizione comune, cronica e idiopatica caratterizzata da un dolore corporeo diffuso e dalla presenza di allodinia da pressione. Diversi studi di terzi sugli esocannabinoidi nella FM hanno indicato un'attività. Per esempio, le misure del dolore (per esempio, NRS-11, Pain VAS) e il Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), che misura le limitazioni in diverse attività della vita quotidiana colpite dalla FM, hanno dimostrato l'attività dei farmaci negli studi clinici sulla FM. In uno studio di 8 settimane su 40 pazienti, rispetto al placebo un esocannabinoido ha migliorato il dolore misurato su un VAS di 10 cm, e ha migliorato il dominio FIQ dell'ansia e il punteggio totale FIQ.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della FM. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della fibromialgia in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al pa-

ziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

### Emicrania

L'emicrania è un comune disturbo episodico di dolore alla testa e al viso. Gli attacchi di emicrania possono essere trattati acutamente con FANS, acetaminofene, una varietà di triptani (ad esempio, sumatriptano), e antiemetici, ma alcuni malati di emicrania hanno un dolore che non risponde alle opzioni di trattamento esistenti. Dati di terzi suggeriscono che le vie endocannabinoidi possono essere rilevanti nell'emicrania. In pazienti con emicrania cronica e probabile cefalea da uso di analgesici, i campioni di CSF hanno mostrato livelli più elevati dell'endocannabinoide palmitoiletanolamide e livelli più bassi di anandamide rispetto ai controlli sani. Inoltre, i pazienti con una diagnosi primaria di emicrania hanno trovato una diminuzione della frequenza di emicrania dopo aver iniziato la terapia con la marijuana.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento dell'emicrania. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento dell'emicrania in un paziente che

ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

*Crisi dolorosa vasoocclusiva nella malattia di Sickle Cell*

Si ritiene che la crisi dolorosa vaso occlusiva sia il risultato di un'alterata reologia dei globuli rossi (RBC) con occlusione dei microcapillari e dolore ischemico nei pazienti con malattia falciforme (SCD), una condizione ereditaria dovuta a mutazioni nel gene beta dell'emoglobina adulta. Dati di terzi dimostrano che i comportamenti legati al dolore e le alterazioni neurochimiche nei topi che esprimono l'emoglobina falciforme umana sono notevolmente migliorati trattando i topi con un agonista del recettore dei cannabinoidi.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento della crisi dolorosa vaso occlusiva nella SCD. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della crisi dolorosa vaso occlusiva nella malattia delle cellule falciformi in un paziente che ne ha bisogno,

comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

Trattamento sintomatico della sclerosi multipla

Quasi tutti i pazienti con sclerosi multipla (SM) di tutti i sottotipi hanno uno o più sintomi di spasticità, dolore, sonno disturbato, disfunzioni vescicali e affaticamento. Le terapie che modificano la malattia non migliorano i sintomi. La spasticità colpisce oltre l'80% dei pazienti con SM; il 34% ha una spasticità moderata, grave o totale. La spasticità grave è correlata ai costi e al livello di assistenza, ed è indipendentemente correlata alla qualità della vita nella SM. Dati di terzi supportano l'uso degli esocannabinoidi per il trattamento della spasticità e del dolore della SM.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della spasticità, del dolore, del sonno disturbato o della disfunzione della vescica associati alla sclerosi multipla. In alcune forme di realizzazione, si divulga nel presente documento un metodo di trattamento di spasticità, dolore, sonno disturbato, o disfunzione della vescica associati con la

sclerosi multipla in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

*Dolore toracico funzionale*

Il dolore toracico funzionale, a volte chiamato dolore toracico non-GERD, non cardiaco, è un disturbo gastrointestinale funzionale in cui il disagio delle strutture GI superiori è percepito nel petto. Oltre a consumare risorse mediche per escludere altre condizioni trattabili, il dolore toracico funzionale causa angoscia ai pazienti. Può essere trattato con antidepressivi triciclici o inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, ma non tutti i pazienti rispondono. In pazienti con dolore toracico funzionale, una sindrome attribuita all'ipersensibilità GI, i dati di terzi hanno mostrato che un esocannabinoide ha migliorato i sintomi del dolore toracico e ha aumentato la soglia sensoriale per la distensione del palloncino dell'esofago in uno studio di 4 settimane controllato con placebo.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento del dolore toracico funzionale. In alcune

incarnazioni, nel presente documento si divulga un metodo di trattamento del dolore toracico funzionale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

Artrite reumatoide e osteoartrite

Dati di terzi hanno trovato che i recettori CB1 e CB2 sono presenti nella sinovia di pazienti con artrite reumatoide (RA) e osteoartrite (OA). Gli endocannabinoidi anandamide e 2-AG sono stati identificati nel liquido sinoviale di pazienti con RA e OA, ma non in volontari normali. Inoltre, un piccolo studio su pazienti affetti da RA con nabiximols (THC/CBD spray oromucosale) ha mostrato un miglioramento del dolore al movimento a riposo, un miglioramento del sonno, e un miglioramento del punteggio standard di attività della malattia in 28 articolazioni.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento del dolore e dell'infiammazione in RA e OA. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite in un paziente che ne

ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del dolore dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Morbo di Alzheimer

Il morbo di Alzheimer (AD) è la causa più comune di demenza, che colpisce ~5.3 milioni di persone negli Stati Uniti. L'agitazione e l'aggressività sono fattori di rischio per l'istituzionalizzazione dei pazienti con demenza. Dati di terzi hanno mostrato che l'esocannabinoide ha migliorato l'anoressia e diminuito l'agitazione nei pazienti AD e ha ridotto l'agitazione notturna. Questi dati suggeriscono che un inibitore MAGL sarebbe efficace nei pazienti AD con demenza e agitazione.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL

nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della malattia di Alzheimer. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento dell'agitazione o dell'aggressione associata alla malattia di Alzheimer in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Dispepsia funzionale

La dispepsia funzionale (FD) è uno dei disturbi gastrointestinali più comuni che si incontrano nella pratica clinica. Sono stati proposti diversi meccanismi fisiopatologici alla base della generazione dei sintomi nella FD, tra cui l'ipersensibilità viscerale dovuta alla sensibilizzazione centrale o periferica, gli stati infiammatori di basso grado, la secrezione alterata di ormoni gastrointestinali, la predisposizione genetica e lo svuotamento gastrico anormale o l'alloggio. Dati di terzi supportano l'ipotesi che la funzione del sistema endocannabinoide sia alterata nei pazienti con FD.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel

trattamento della dispepsia funzionale. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della dispepsia funzionale in un paziente nel bisogno di esso, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

Malattia infiammatoria intestinale

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) comporta un'inflammatione cronica di tutto o parte del tratto digestivo. IBD include principalmente la colite ulcerosa e il morbo di Crohn. Entrambi comportano di solito diarrea grave, dolore, affaticamento e perdita di peso. L'IBD può essere debilitante e a volte porta a complicazioni pericolose per la vita. Dati di terzi hanno mostrato che l'inibizione di MAGL era protettiva in un modello murino di IBD.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento della malattia infiammatoria intestinale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente

una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

Contusione muscolare scheletrica

La contusione muscolare scheletrica indica una forza di compressione diretta, smussata, su un muscolo. Le contusioni sono una delle lesioni più comuni legate allo sport. La gravità delle contusioni varia da semplici contusioni cutanee a contusioni muscolari e ossee a contusioni di organi interni. In dati di terzi, l'inibizione di MAGL ha dimostrato effetti antinfiammatori in un modello di contusione del muscolo scheletrico del ratto.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento della contusione del muscolo scheletrico.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento di una contusione del muscolo scheletrico in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

In un'altra forma di realizzazione si descrive nel presente documento un metodo di trattamento di una

malattia o di un disordine in un paziente comprendente la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, del composto 2, del composto 3, del composto 4, del composto 5 o del composto 6, in cui la malattia o il disordine è selezionato dal gruppo costituito da epilessia/disturbo convulsivo, sclerosi multipla, neuromielite ottica (NMO), sindrome di Tourette, malattia di Alzheimer e dolore addominale associato alla sindrome del colon irritabile. In un'altra forma di realizzazione si descrive nel presente documento un metodo di trattamento dell'epilessia/disturbo convulsivo in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6. In un'altra forma di realizzazione si descrive un metodo di trattamento della sclerosi multipla in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione, un metodo di trattamento della neuromielite ottica (NMO) in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne

ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è descritto nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione si descrive un metodo di trattamento della sindrome di Tourette in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione si descrive un metodo di trattamento del Morbo di Alzheimer in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione del presente documento si descrive un metodo di trattamento del dolore addominale associato alla sindrome dell'intestino irritabile in un paziente che comprende la somministrazione al paziente che ne ha bisogno di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6.

In un'altra forma di realizzazione del presente documento si descrive un metodo di trattamento del dolore

acuto, del dolore infiammatorio, del dolore da cancro, del dolore causato da neuropatia periferica, del dolore centrale, della fibromialgia, dell'emicrania, delle crisi dolorose vaso occlusive nell'anemia falciforme, del dolore funzionale al petto, dell'artrite reumatoide, dell'osteoartrite, della dispepsia funzionale, o spasticità, dolore, disturbi del sonno o disfunzione della vescica associati alla sclerosi multipla, in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6.

*Sindrome di Tourette e disturbi motori o vocali cronici*

La sindrome di Tourette (ST) è una condizione di neurosviluppo caratterizzata da tic motori e vocali cronici con un esordio prima dei 18 anni di età. I tic sono movimenti o vocalizzazioni rapide, ricorrenti e senza scopo. Il disturbo motorio persistente o il disturbo da tic vocale sono due sindromi riconosciute caratterizzate da tic motori o vocali isolati, rispettivamente. Per altri aspetti, le condizioni del Disturbo Motorio Persistente o del Tic Vocale sono simili al ST.

La ST è in gran parte considerata una malattia

dell'infanzia, con esordio intorno ai 5 anni di età. I tic tipicamente aumentano di gravità fino alla metà dell'adolescenza e poi diminuiscono nella tarda adolescenza e all'inizio della vita adulta. Un riesame oggettivo della persistenza dei tic in età adulta ha indicato che il 90% degli adulti diagnosticati da bambini con ST aveva ancora dei tic.

La ST è altamente ereditabile con espressione variabile. I maschi sono più comunemente colpiti delle femmine, con un rapporto maschio-femmina tra tre e quattro a uno. La ST si presenta spesso insieme al disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e al disturbo ossessivo-compulsivo (OCD). L'impatto della ST è sostanziale, con una diminuzione della qualità della vita spesso associata alla disoccupazione, al rendimento insufficiente, all'aumento della gravità dei tic, alla presenza di co-morbidità come OCD, ADHD, ansia e depressione.

Studi di imaging quantitativo di terze parti nella ST hanno mostrato una riduzione del volume del nucleo caudato e un assottigliamento delle cortecce sensorimotorie nei bambini e negli adulti. Queste osservazioni suggeriscono che le regioni motorie corticali e la disfunzione dei gangli della base sono causalmente legate alla ST. Questa ipotesi è supportata dal coin-

volgimento dei gangli della base nella selezione o soppressione dei comportamenti motori, compresi i comportamenti di routine o le abitudini. Il caudato è fortemente innervato da proiezioni dopaminergiche dalla substantia nigra, il che può essere legato all'utilità clinica degli antagonisti dopaminergici nel ridurre la gravità dei tic nella ST. Il coinvolgimento del sistema degli endocannabinoidi (eCB) nella soppressione della trasmissione dopaminergica dei gangli della base suggerisce un razionale per la manipolazione di questo sistema recettoriale per il guadagno terapeutico nella ST. Diversi studi di terzi descrivono un miglioramento dei sintomi dei tic con la somministrazione di cannabis o THC.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della sindrome di Tourette, del disturbo da tic motori persistenti e del disturbo da tic vocali persistente. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della Sindrome di Tourette in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo

ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un relativo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della sindrome di Tourette in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del Disturbo della Tic Motoria Persistente in un paziente che ne ha bisogno, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazina-1 -carbossilato, o un suo sale farmacologicamente accettabile o un relativo solvato. In alcune incarnazioni, nel presente documento si divulga un metodo di trattamento del disturbo persistente del tic motorio in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per

il trattamento del Disturbo Tic Vocale Persistente in un paziente che ne ha bisogno, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1, 1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirroli- din-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1- carbossilato, o di un sale farmacologicamente accet- tabile o relativo solvato. In alcune forme di realiz- zazione, nel presente documento si divulga un metodo di trattamento del disturbo persistente del tic voca- le in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuti- camente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

*Disturbo da deficit di attenzione e iperattività*  
*(ADHD)*

ADHD è una condizione cronica di salute mentale con disattenzione, iperattività e comportamento impulsivo che si verificano in più contesti e influenzano la funzione nelle attività accademiche, sociali o pro- fessionali. I sintomi iniziano nell'infanzia e posso- no persistere nell'età adulta. Si stima che dall'8 all'11% dei bambini americani in età scolare hanno l'ADHD e il 4% degli adulti americani hanno l'ADHD da adulti. La diagnosi può essere eseguita secondo i

criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, versione 5. I sintomi target possono essere monitorati attraverso scale di valutazione specifiche per l'ADHD.

Gli adulti con ADHD spesso riportano un miglioramento dei sintomi quando usano la cannabis, con alcuni che riportano una preferenza verso la cannabis rispetto ai loro farmaci stimolanti per l'ADHD. Uno studio di terzi su pazienti ADHD resistenti a numerosi trattamenti farmacologici descrive un miglioramento dei sintomi ADHD con la cannabis fumata, in particolare un miglioramento della concentrazione, dell'impulsività e del sonno. Un altro studio di terzi ha notato un miglioramento dell'attenzione associato alla guida dopo la somministrazione orale di THC. Inoltre, i pazienti con la sindrome di Tourette hanno spesso l'ADHD come condizione comorbida.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quan-

tità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazina 1-carbossilato, o un suo sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento del disturbo da deficit di attenzione e iperattività in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

*Disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)*

Il disturbo ossessivo-compulsivo (OCD) è una condizione cronica di salute mentale caratterizzata da pensieri, immagini o impulsi intrusivi ricorrenti (ossessioni) che tipicamente causano ansia o angoscia, e da atti mentali o comportamentali ripetitivi (compulsioni) che l'individuo si sente spinto a compiere. Il disturbo ossessivo-compulsivo inizia tipicamente nell'adolescenza, persiste per tutta la vita di una persona e produce una sostanziale compromissione del funzionamento a causa della natura grave e cronica della malattia. Negli Stati Uniti si stima una prevalenza del 2% nel corso della vita. La diagnosi può essere eseguita secondo i criteri del Ma-

nuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, versione 5. I sintomi target possono essere monitorati attraverso scale di valutazione specifiche per l'OCD. Numerose linee di evidenza suggeriscono i circuiti cortico-striato-talamo-corticali alla fisiopatologia di OCD. I pazienti con OCD hanno spesso la diagnosi di un disturbo d'ansia. I trattamenti mirati all'ansia sono spesso considerati per il trattamento dell'OCD.

Un modello roditore di comportamento ripetitivo pertinente ai disturbi d'ansia ha identificato che sia il THC che un inibitore MAGL hanno diminuito il comportamento ripetitivo, ma solo l'inibitore MAGL non ha mostrato alcuna diminuzione del comportamento locomotorio. Gli effetti erano mediati dal recettore CB1. Inoltre, case report di terzi su adulti con disturbo ossessivo compulsivo refrattario hanno descritto un beneficio con il THC orale. Uno studio controllato di THC orale in adulti con sindrome di Tourette, spesso accompagnata da OCD in comorbilità, ha identificato miglioramenti nel comportamento ossessivo compulsivo.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo. In al-

cune forme di realizzazione viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1, 1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, o di un sale farmacologicamente accettabile o relativo solvato. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Tricotillomania

La tricotillomania è caratterizzata dallo strappo ripetitivo dei capelli che porta alla perdita dei capelli e alla compromissione funzionale. Questo disturbo di tirarsi i capelli è relativamente comune ed è associato a disturbi sociali. È stata suggerita una sovrapposizione con la sindrome di Tourette, poiché entrambi i gruppi diagnostici sono caratterizzati da impulsi motori difficili da sopprimere. In uno studio di terzi, il THC orale ha ridotto i sintomi della

tricotillomania in uno studio clinico in aperto, indicando il coinvolgimento della via degli endocannabinoidi.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento della tricotillomania. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della tricotillomania in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento della tricotillomania in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### *Nevralgia del trigemino e nevralgia glossofaringea*

Una forma non comune di dolore neuropatico cronico è la nevralgia del trigemino o la nevralgia glossofaringea. La nevralgia del trigemino (TN) o tic douloureux è caratterizzata da episodi ricorrenti e brevi

di dolori unilaterali nella distribuzione di una o più divisioni del quinto nervo cranico (trigemino) o del nono o decimo nervo cranico (glossofaringeo). Molti casi sono causati dalla compressione vascolare del nervo che porta ai sintomi. Altre cause possono essere infezioni (per esempio l'herpes zoster), dopo un trauma o a causa di un tumore. Le lesioni da demielinizzazione, come quelle che si trovano nella sclerosi multipla, possono anche causare nevralgia del trigemino stabilendo una generazione ectopica di impulsi nervosi nel tronco encefalico.

Il TG è considerato una delle affezioni più dolorose dell'uomo. Dati di terzi suggeriscono che la nevralgia del trigemino refrattaria risponde alla medicina a base di cannabis.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento della nevralgia del trigemino o della nevralgia glossofaringeale. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della nevralgia trigeminale in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirroli-  
din-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-

car bossilato, o un suo sale o un suo solvato farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento della nevralgia del trigemino in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della nevralgia glossofaringea in un paziente che ne ha bisogno, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2- (pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, o un suo sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo di trattamento della nevralgia glossofaringea in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

*Danno cerebrale traumatico (TBI)*

Il danno cerebrale traumatico (TBI) è una delle principali cause di morte in Nord America per i più giovani di 45 anni. I sopravvissuti possono vivere con disabilità significative, che comportano un grande onere socioeconomico.

La fisiopatologia delle lesioni cerebrali legate alla TBI è divisa in due concetti separati di lesioni cerebrali primarie e secondarie. Il danno cerebrale acuto dopo un danno cerebrale traumatico TBI deriva da una lesione primaria, che è il risultato della forza meccanica esterna che porta a contusione, lacerazione e coagulopatia.

La lesione cerebrale secondaria segue immediatamente la lesione primaria, che è mediata da una complessa cascata di risposte molecolari, cellulari e immunitarie, con conseguente neuroinfiammazione, eccitotossicità, stress ossidativo, alterazione dell'omeostasi del calcio, disfunzione mitocondriale, lesioni neuronali e morte neuronale. Attacchi ripetitivi di TBI lieve si trovano nei combattenti militari e negli eventi sportivi, e possono portare all'encefalopatia traumatica cronica o "demenza pugilistica". L'encefalopatia traumatica cronica (CTE) è clinicamente segnata da un deterioramento della memoria, labilità emotiva, cambiamenti di personalità e può infine pro-

gredire verso la demenza. Patologicamente, questi cambiamenti sono caratterizzati da atrofia, depositi di proteine anomale composte da beta-amiloide, tau fosforilata e transactivation response DNA-binding protein 43 (TDP-43). Simili cambiamenti patologici possono essere visti anni dopo un singolo episodio di TBI. L'interruzione del processo di lesione cerebrale secondaria è stato il fulcro dei trattamenti neuroprotettivi per prevenire le conseguenze della TBI.

Nelle risposte al danno secondario, la risposta infiammatoria associata ad altri processi gioca probabilmente un ruolo chiave nel causare la neuropatologia dopo TBI. L'infiammazione è stata riconosciuta come uno dei segni distintivi importanti nella TBI. Marcatori proinfiammatori come citochine interleuchina (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF $\alpha$ ), e chemochine rilasciate da cellule astrogliali attivate e leucociti infiltrati nel cervello e liquido cerebrospinale sono robustamente elevati dopo TBI, e può essere correlato con il risultato. Cambiamenti istologici trovati nello stato cronico dimostrano grovigli neurofibrillari e aggregati di proteina tau. L'encefalopatia traumatica cronica è ora considerata una "tauopatia", con somiglianza istologica alle caratteristiche osservate in altre malattie

degenerative con aggregati di proteina tau. Un intervento appropriato e tempestivo durante questa finestra critica dopo la lesione primaria dopo TBI può ridurre significativamente il danno cerebrale secondario e alla fine prevenire l'insorgenza di CTE.

Dati di terzi hanno dimostrato che l'inibizione di MAGL ha ridotto la neuroinfiammazione diffusa in diversi modelli animali di AD. L'azione di un inibitore MAGL è stata testata in un valido modello murino di trauma cranico lieve chiuso ripetuto. Questo modello ha mostrato una compromissione della funzione neurologica degli animali, compresi i test di apprendimento e memoria speciali. In altri dati di terzi, un inibitore MAGL ha anche migliorato la funzione cognitiva e ridotto la neuroinfiammazione, la neurodegenerazione, l'accumulo di fosfo-tau e gli aggregati TDP-43 in diverse regioni del cervello.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento delle lesioni cerebrali traumatiche. In alcune incarnazioni, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della lesione cerebrale traumatica in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di 1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazine-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento del danno cerebrale traumatico in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Morbo di Alzheimer

Il morbo di Alzheimer (AD) è spesso classificato come una tauopatia secondaria insieme all'encefalopatia cronica traumatica causata da lesioni cerebrali traumatiche. Il segno distintivo patologico dei grovigli neurofibrillari in AD è composto da proteina tau iperfosforilata che inibisce la funzione dei microtubuli. Estratti di proteina tau mutante nei topi portano alla diffusione della patologia tau in altre regioni del cervello. Ci sono molteplici approcci per controllare l'iperfosforilazione della tau nella sperimentazione clinica per l'AD. Questi includono l'immunizzazione passiva e attiva contro la fosfo-tau, gli inibitori delle chinasi tau, l'inibizione della O-glcNAcation e piccole molecole che possono disag-

gregare i filamenti e i grovigli tau.

Dati di terzi hanno dimostrato che l'inibizione di MAGL riduce l'attivazione microgliale, la neurodegenerazione e le anomalie comportamentali in questi topi. Simili benefici dell'inibizione di MAGL sono stati osservati in un modello di topo genetico distinto di AD (PS1/APP+).

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento del declino cognitivo associato al morbo di Alzheimer. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento metodo per il trattamento del declino cognitivo associato alla malattia di Alzheimer in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, o un suo sale o un suo solvente farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento del declino cognitivo associato al morbo di Alzheimer in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o com-

posto 6 descritto nel presente documento.

### Tauopatie primarie

Le tauopatie primarie includono la paralisi soprannucleare progressiva (PSP), la degenerazione corticobasale e la demenza frontotemporale (FTD). Le tauopatie secondarie includono l'encefalopatia traumatica cronica e il morbo di Alzheimer.

La demenza frontotemporale (FTD) è un disturbo clinicamente e neuropatologicamente diverso caratterizzato da disturbi del comportamento, della personalità e del linguaggio. Nei pazienti più giovani di 65 anni, è una causa di demenza altrettanto comune del morbo di Alzheimer. La degenerazione dei lobi frontali e temporali si verifica e si correla relativamente bene con la sindrome clinica, ma non con il sottotipo patologico. FTD è un termine ombrello che comprende uno spettro clinico che include la variante comportamentale FTD (bvFTD) che compromette il 50% dei casi, e tre forme di afasia primaria progressiva che si distinguono per il tipo di deterioramento del linguaggio.

La degenerazione lobare frontotemporale (FTLD) è la diagnosi patologica associata allo spettro clinico. Atrofia e perdita neuronale, perdita di mielina e gliosi si vedono nei lobi frontali e temporali. La

caratteristica patologica in FTLD è la presenza di inclusioni proteiche anormali intra-neuronali e gliali che consistono in aggregati di tau iperfosforilata o la proteina legante il DNA di risposta alla transattivazione, TDP-43, o la proteinopatia FUS.

La paralisi sopranucleare progressiva (PSP) è una sindrome motoria neurodegenerativa non comune che ha alcune caratteristiche del parkinsonismo (bradicinesia, rigidità e instabilità posturale). La PSP consiste in cambiamenti motori e cognitivi. Gli aspetti motori includono disfagia, rigidità, distonia assiale, un'andatura caratteristica e cadute. Una caratteristica motoria unica è un'oftalmoplegia sopranucleare (debolezza nei movimenti oculari coniugati verticali) che si manifesta come un caratteristico aspetto facciale di costante sorpresa. Cambiamenti cognitivi simili a quelli della bvFTD si verificano nella PSP. Le caratteristiche patologiche sono la perdita neuronale e la gliosi nei gangli della base, nel cervelletto, nel tronco cerebrale e, in misura minore, nella corteccia. In studi di imaging di terzi, i pazienti PSP dimostrano una marcata atrofia del mesencefalo. Sono state descritte numerose anomalie neurochimiche tra cui la riduzione dei neuroni dell'acetilcolina e una diminuzione dei neuroni dopaminergici che

proiettano allo striato. I neuroni GABA ergici sono ridotti. I cambiamenti ultrastrutturali mostrano l'aggregazione di tau fosforilata nei neuroni (grovi-gli neurofibrillari globosi che sono singoli filamenti dritti), oligodendrociti (corpi arrotolati) e astrociti (astrociti a ciuffo). Questi cambiamenti sembrano danneggiare i neuroni che esprimono diversi neurotrasmettitori. La proteina Tau si trova a livelli più bassi nel CSF. La progressione della malattia è rapida e i pazienti diventano dipendenti in 3-4 anni con la morte a 6-12 anni dopo la presentazione.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento delle tauopatie primarie. In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti hanno efficacia nel trattamento della paralisi sopra nucleare progressiva, degenerazione corticobasale o demenza frontotemporale. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della paralisi sopranucleare progressiva in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazina 1-carbossilato, o

un suo sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della paralisi sopranucleare progressiva in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della degenerazione corticobasale in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirroli- din-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1- car bossilato, o un suo sale o un suo solvato farma- cologicamente accettabile. In alcune forme di realiz- zazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della degenerazione corticobasale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la sommi- nistrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, com- posto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel pre- sente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per

il trattamento della demenza frontotemporale in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-carbossilato, o un suo sale o un suo solvato farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento della demenza frontotemporale in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

### Ictus

L'ictus causa la morte neuronale quando l'afflusso di sangue a una parte del cervello è bloccato. L'ictus ischemico è più comune dell'ictus emorragico, e l'aterosclerosi è la causa più comune della malattia locale nelle arterie che riforniscono il cervello. Come il danno cerebrale traumatico, la fisiopatologia dell'ictus è concettualmente divisa in due aree, un'area primaria strettamente dipendente dall'apporto di sangue interrotto e un'area secondaria del cervello a rischio a causa dell'elaborazione di fattori do-

vuti a neuroni morenti, cellule gliali e astrocitarie attivate e afflusso di cellule infiammatorie.

Dati di terzi hanno mostrato che il pretrattamento con un inibitore MAGL ha protetto la lesione cerebrale ischemica ipossica nei ratti neonatali. Un altro modello di neuroprotezione consiste nell'esaminare gli effetti degli insulti tossici alle cellule dei gangli della retina nell'occhio. Le cellule dei gangli retinici sono neuroni altamente sensibili all'ischemia. Gli inibitori MAGL elevano l'endocannabinoido 2-AG che agisce come agonista sui recettori CB1 e CB2. Gli agonisti del recettore CB1 impediscono la morte delle cellule dei gangli retinici. Il ruolo fisiologico dei cannabinoidi è quello di servire come un meccanismo di feedback della neurotrasmissione eccessiva, limitando la neurotossicità eccitatoria nel cervello.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel migliorare il risultato funzionale dopo l'ictus. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per migliorare il risultato funzionale dopo l'ictus in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-car bossilato, o un suo sale o un suo solvato farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di migliorare il risultato funzionale dopo l'ictus in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Sclerosi laterale amiotrofica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), nota anche come morbo di Lou Gehrig, è una malattia neurodegenerativa rapidamente progressiva, caratterizzata dalla perdita selettiva dei motoneuroni nel cervello e nel midollo spinale, che porta alla paralisi completa e alla morte, solitamente entro 3-5 anni dalla diagnosi. Mentre la maggior parte dei casi di SLA sono sporadici, un numero crescente di forme familiari della malattia (~10% dei casi totali) sono riconosciute, incluse quelle causate da mutazioni nei geni che codificano la superossido dismutasi-1 (SOD-1), la proteina TAR-DNA legante proteina-43 (TDP-43), o la pro-

teina FUS (fusa nel sarcoma), così come da un'espansione di ripetizioni esanucleotidiche nella regione non codificante del gene C9ORF72. La malattia non ha ancora un trattamento efficace per i sintomi e/o la progressione della malattia. Nel modello di topo (G93A) SOD-1 di SLA, il trattamento con gli esocannabinoidi  $\Delta^9$ -THC, cannabinolo, WIN55,212-2, o AM1241, così come l'aumento dei cannabinoidi endogeni attraverso l'ablazione genetica dell'enzima di degradazione degli endocannabinoidi FAAH, hanno tutti dimostrato di ritardare significativamente la progressione della malattia. Studi di terze parti su pazienti affetti da SLA che si auto-medicano con la cannabis hanno riportato un alleviamento dei sintomi legati alla SLA, tra cui dolore, crampi, spasticità e bava eccessiva. Il potenziale di modifica della malattia nella SLA è stato dimostrato anche in uno studio clinico randomizzato utilizzando endpoint di morte o tempo di tracheostomia.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o dei sintomi legati alla SLA. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della sclerosi laterale amio-

trofica (SLA) o dei sintomi relativi alla SLA in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o sintomi legati alla SLA in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Malattia di Huntington

La malattia di Huntington (MH) è un disordine neurodegenerativo genetico, fatale e progressivo caratterizzato da disturbi cognitivi, psichiatrici e motori. L'MH è causato da un'espansione polimorfica del trinucleotide CAG nel gene dell'huntingtina ed è ereditato in modo autosomico dominante. Ci sono circa 30.000 persone negli Stati Uniti che presentano la malattia, con altre 200.000 a rischio di ereditarla. I farmaci per il sollievo sintomatico nell'MH sono

attualmente disponibili ma limitati, e nessun trattamento può prevenire il declino associato alla malattia. Dati di terze parti hanno dimostrato che i cannabinoidi esogeni come il cannabidiolo e gli agonisti farmacologici CB1/CB2 forniscono una neuroprotezione in una varietà di modelli animali di MH (per esempio topi R6/2, topi con il chinolinato, ratti con 3-nitropropionato o malonato).

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della malattia di Huntington. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della Malattia di Huntington in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-carbossilato, o un suo sale o un suo solvato farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è un metodo di trattamento della malattia di Huntington in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel pre-

sente documento.

### Glaucoma

Il glaucoma è un gruppo di neuropatie ottiche caratterizzate dalla perdita selettiva delle cellule gangliari retiniche (RGC) e dal danno progressivo del nervo ottico che porta alla perdita irreversibile del campo visivo e alla cecità. L'elevata pressione oculare intraoculare (IOP) costituisce uno dei principali fattori di rischio per il danno al nervo ottico nel glaucoma. Tutti i trattamenti per il glaucoma attualmente approvati funzionano modulando la IOP senza prevenire direttamente la perdita di RGC. Dati di terze parti hanno dimostrato gli effetti di abbassamento della IOP degli agonisti dei recettori dei cannabinoidi sistemici e topici negli esseri umani, nei primati non umani e nei roditori. Gli aumenti del cannabinoide endogeno 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) in seguito all'inibizione del MAGL hanno anche dimostrato di abbassare in modo simile la IOP nei topi.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento del glaucoma. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del glaucoma in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al

paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento del glaucoma in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Dermatite atopica

La dermatite atopica (DA), nota anche come eczema, è un comune disturbo infiammatorio cronico della pelle associato a una disfunzione del sistema immunitario del corpo. La DA colpisce fino al 20% dei bambini, ma può estendersi fino all'età adulta colpendo fino al 3% degli adulti. Nella DA la pelle diventa estremamente pruriginosa. L'eccessivo grattamento porta a rossore, gonfiore, screpolature, "pianto" di liquido chiaro e croste della pelle. Un sistema di segnalazione endocannabinoide funzionale è presente nella pelle e media molteplici aspetti della biologia cutanea. Studi di terze parti indicano che i recettori CB1 e CB2 sono upregolati nella dermatite atopica e

che il sistema endocannabinoide esercita un effetto protettivo nei modelli di allergia cutanea. Inoltre, è stato dimostrato che gli inibitori MAGL possono diminuire l'attività MAGL e aumentare i livelli di 2-AG nella pelle dei roditori.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della dermatite atopica. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della Dermatite atopica in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafuoropropan-2-il 4- (2-(pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piziperone-1-carbossilato, o un suo sale o un suo solvente farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della dermatite atopica in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

### Pruritus

Il prurito è una sensazione sgradevole che provoca il

desiderio di grattarsi. Il prurito è un sintomo comune e fastidioso di molte malattie della pelle (ad esempio la dermatite atopica), ma è anche associato a molte origini sistemiche (ad esempio malattie epatiche e renali), neurogene (ad esempio nevralgia erpetica, chirurgia, ictus) e farmacologiche (prurito indotto da oppioidi). Nonostante una varietà di cause, il prurito è mediato da una via sensoriale comune nel sistema nervoso che si crede sia regolata dal sistema endocannabinoide. In studi umani di terzi, l'applicazione topica di un potente agonista misto CB1 e CB2 ha ridotto il prurito indotto dall'istamina. Inoltre, gli antagonisti CB1 hanno dimostrato di promuovere il grattamento nei roditori, mentre gli agonisti riducono il prurito nei modelli di roditori.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento del prurito. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del prurito in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo

solvato. In alcune forme di realizzazione, il nel presente documento esposto è un metodo di trattamento del prurito in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace del composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

Morbo di Parkinson,

Il morbo di Parkinson (PD) è un disturbo neurodegenerativo progressivo che colpisce i gangli della base. I sintomi motori caratteristici della PD includono tremore, rigidità, bradicinesia e rigidità muscolare. I sintomi motori del PD sono causati principalmente da alterazioni nella substantia nigra, compresa la morte dei neuroni dopaminergici nigrali. L'attuale trattamento della PD, come le terapie di sostituzione della dopamina, servono ad alleviare i sintomi, ma non sono disponibili terapie che modificano la malattia. I cannabinoidi esogeni sono stati trovati per avere effetti benefici sui sintomi del PD. Per esempio, in uno studio osservazionale in aperto di terzi, si è scoperto che la cannabis fumata apportava un miglioramento significativo del tremore, della rigidità e della bradicinesia in pazienti con grave dolore e tremore legato alla malattia di Parkinson che non era

sufficientemente controllato dagli attuali farmaci anti-Parkinson. Un miglioramento significativo è stato osservato anche dopo il consumo di cannabis sui punteggi del dolore e del sonno. Precl clinicamente, i cannabinoidi esogeni e gli inibitori MAGL producono effetti protettivi modificanti la malattia in modelli di roditori parkinsoniani.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento del morbo di Parkinson. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento del Morbo di Parkinson in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esaf fluoropropan-2-il 4- (2-(pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-carbossilato, o un suo sale o un suo solvente farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di malattia di Parkinson in un paziente nel bisogno di esso, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

### Autismo

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è un gruppo di disturbi comuni del neurosviluppo caratterizzati da comportamenti ripetitivi e problemi di interazione sociale e comunicazione. L'autismo colpisce circa 22 milioni di persone nel mondo e circa l'1,5% dei bambini negli Stati Uniti. I sintomi variano molto tra gli individui, ma iniziano nella prima infanzia e influenzano il funzionamento quotidiano. L'autismo ha un forte legame genetico e numerosi geni sono stati associati al disturbo, tra cui più di 30 mutazioni nei geni per la neuroligina 1-4, che sono molecole di adesione cellulare post-sinaptica che controllano le proprietà sinaptiche. Nei dati di terzi di topi che portano mutazioni associate all'autismo nella neuroligina-3, la segnalazione endocannabinoide tonica è drammaticamente compromessa portando ad un'eccessiva attività sinaptica inibitoria.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento dell'autismo. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento dell'autismo in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento dell'autismo in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Risparmio di oppioidi nel dolore

L'uso clinico degli analgesici oppioidi per il trattamento del dolore è associato a gravi responsabilità cliniche tra cui la costipazione, la depressione respiratoria, la prurite, la tolleranza, l'abuso e la dipendenza. L'abuso di oppioidi da prescrizione è considerato una crisi di salute pubblica con una stima di 2,1 milioni di persone negli Stati Uniti che soffrono di disturbi da uso di sostanze legate agli antidolorifici oppioidi da prescrizione. Una strategia per ridurre gli effetti collaterali negativi degli oppioidi è quella di ridurre la dose di oppioide necessaria per controllare adeguatamente il dolore combinandola con un altro agente antinocicettivo.

Gli inibitori MAGL sono efficaci come monoterapia in

diversi modelli di dolore, compresi i modelli di dolore acuto, neuropatico, infiammatorio e da cancro. L'inibizione di MAGL ha anche dimostrato di produrre effetti di risparmio di oppioidi in modelli preclinici di dolore. Nel modello di dolore neuropatico di lesioni costrittive croniche (CCI) nei topi, il trattamento combinato con un inibitore MAGL e la morfina oppioide ha portato a miglioramenti sinergici nell'efficacia rispetto al trattamento di uno dei due composti da solo. La combinazione di inibizione MAGL e morfina non ha prodotto riduzioni simili agli oppioidi nella motilità gastrica, non ha prodotto effetti cannabimimetici nel test di discriminazione del farmaco e non ha subito tolleranza dopo la ripetizione della dose.

Nel modello di dolore acuto in formalina nei ratti, l'inibizione di MAGL ha potenziato sinergicamente l'attività della morfina oppioide. In questo studio, le dosi dell'inibitore MAGL e della morfina che erano inefficaci come monoterapia, hanno prodotto significativi effetti antinocicettivi in combinazione, suggerendo che gli inibitori MAGL permettono un adeguato sollievo dal dolore nei pazienti con un carico di farmaci oppioidi sostanzialmente ridotto. Poiché gli effetti collaterali dei farmaci oppioidi sono dipen-

denti dalla dose, in alcune forme di realizzazione questo effetto oppioide-sparing riduce gli effetti collaterali acuti associati agli analgesici oppioidi, come costipazione, vertigini, costipazione, sedazione e bocca secca, e riduce il potenziale per l'emergere delle conseguenze negative dell'uso di oppioidi a lungo termine tra cui dipendenza, astinenza e morte per overdose.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti potenziano sinergicamente l'attività di un analgesico oppioide. In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti riducono gli effetti collaterali acuti associati a un analgesico oppioide.

In alcune forme di realizzazione, nel presente documento viene divulgato un metodo per potenziare sinergicamente l'attività di un analgesico oppioide in un paziente in trattamento con un analgesico oppioide, che consiste nel somministrare al paziente una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato.

In alcune forme di realizzazione, è divulgato nel presente documento un metodo di potenziamento siner-

gico dell'attività di un analgesico oppioide in un paziente in trattamento con un analgesico oppioide, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per ridurre gli effetti collaterali acuti associati ad un analgesico oppioide in un paziente in trattamento con un analgesico oppioide, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato, o un suo sale o solvato farmacologicamente accettabile. In alcune forme di realizzazione, nel presente documento è divulgato un metodo per ridurre gli effetti collaterali acuti associati a un analgesico oppioide in un paziente in trattamento con un analgesico oppioide, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

#### Distonie

Le distonie sono un gruppo eterogeneo di disturbi del

movimento, concettualmente ri-caratterizzato alla fine degli anni '80 dal presunto coinvolgimento dei gangli della base e clinicamente caratterizzato da contrazioni muscolari sostenute o intermittenti che causano movimenti anomali, spesso ripetitivi, posture o entrambi. I movimenti distonici sono tipicamente a schema, contorti e possono essere tremuli. La distonia è spesso iniziata o peggiorata da un'azione volontaria e associata a un'attivazione muscolare eccessiva.

Le distonie possono essere classificate in base alle caratteristiche cliniche (età di insorgenza, distribuzione corporea, andamento temporale, coesistenza di altri disturbi del movimento e altre manifestazioni neurologiche) e alle caratteristiche eziologiche (altra patologia del sistema nervoso e modello di ereditarietà). Le distonie primarie sorgono nei bambini, sono spesso sistemiche e possono essere accompagnate da altre caratteristiche cliniche, come la spasticità o l'encefalopatia, e possono avere una base genetica. Le distonie primarie negli adulti sono di solito isolate, legate ad attività praticate, e più comuni di quelle dei bambini, e sono idiopatiche e non progressive. Esempio di distonie primarie isolate sono il blefarospasmo, la distonia cervicale (torcicollo) e

il crampo dello scrittore. Nelle distonie c'è un bisogno insoddisfatto di farmaci orali che migliorino la funzione.

In alcune forme di realizzazione, gli inibitori MAGL nel presente documento descritti sono efficaci nel trattamento della distonia. In alcune forme di realizzazione, viene divulgato nel presente documento un metodo per il trattamento della distonia in un paziente che ne ha bisogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In alcune forme di realizzazione, divulgato nel presente documento è un metodo di trattamento della distonia in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento.

In un'altra forma di realizzazione è un metodo per il trattamento della sindrome di Down in un paziente che ne ha bisogno, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4-

(trifluorometil) benzil) pizinepera-1-carbossilato, o un farmaco sale o relativo solvato commercialmente accettabili. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento della sindrome di Down in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

In un'altra forma di realizzazione è presente un metodo per abbassare la pressione intraoculare (IOP) in un paziente che ne ha bisogno, che consiste nel somministrare al paziente una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbossilato oppure un sale o un suo solvato farmacologicamente accettabile. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di abbassamento della pressione oculare intraoculare (IOP) in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 descritto nel presente documento. In un'altra forma di realizzazione, è un metodo per il trattamento del glaucoma in un paziente che ne ha bi-

sogno, che prevede la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) piperazin-1-carbo ossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o un suo solvato. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento del glaucoma in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5 o composto 6 descritto nel presente documento.

In un'altra forma di realizzazione è un metodo per il trattamento della sindrome da dolore regionale complesso in un paziente che ne ha bisogno, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeutica di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4- (2- (pirrolidin-1-il) -4- (trifluorometil) benzil) pizinepera-1-carbossilato, o un farmaco sale o relativo solvato commercialmente accettabili. In un'altra forma di realizzazione è un metodo di trattamento della sindrome dolorosa regionale complessa in un paziente che ne ha bisogno, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di Composto 1, Composto 2, Composto 3,

Composto 4, Composto 5 o Composto 6 nel presente documento descritto.

In alcune forme di realizzazione, un composto divulgato utilizzato da uno o più dei metodi precedenti è uno dei composti generici, subgenerici o specifici descritti qui, come il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6.

I composti divulgati sono somministrati a pazienti (animali ed esseri umani) che necessitano di tale trattamento in dosaggi che garantiscano un'efficacia farmaceutica ottimale. Sarà apprezzato il fatto che la dose richiesta per l'uso in una particolare applicazione varierà da paziente a paziente, non solo con il particolare composto o composizione selezionata, ma anche per quanto riguarda la via di somministrazione, la natura della condizione trattata, l'età e le condizioni del paziente, i farmaci o le diete speciali che il paziente seguirà in seguito, e altri fattori, con il dosaggio appropriato che sarà in definitiva a discrezione del medico curante. Per il trattamento delle condizioni cliniche e delle malattie sopra indicate, un composto contemplato descritto nel presente documento viene somministrato per via orale, sottocutanea, topica, parenterale, per inala-

zione spray o per via rettale in formulazioni di unità di dosaggio contenenti trasportatori, coadiuvanti e veicoli convenzionali non tossici farmaceuticamente accettabili. La somministrazione parenterale comprende iniezioni sottocutanee, iniezioni intravenose o intramuscolari o tecniche di infusione.

### **Terapie combinate**

Sono contemplate ma non rivendicate nel presente documento anche le terapie di combinazione, ad esempio, la co-somministrazione di un composto divulgato e di un agente attivo aggiuntivo, come parte di un regime di trattamento specifico volto a fornire l'effetto benefico della co-azione di questi agenti terapeutici. L'effetto benefico della combinazione comprende, ma non si limita a, la coazione farmacocinetica o farmacodinamica risultante dall'associazione di agenti terapeutici. La somministrazione di questi agenti terapeutici in combinazione viene tipicamente effettuata in un periodo di tempo definito (di solito settimane, mesi o anni a seconda della combinazione selezionata). La terapia combinata è intesa a comprendere la somministrazione di più agenti terapeutici in modo sequenziale, vale a dire che ogni agente terapeutico viene somministrato in un momento diverso, così come la somministrazione di questi agenti tera-

peutici, o di almeno due degli agenti terapeutici, in modo sostanzialmente simultaneo.

La somministrazione sostanzialmente simultanea viene effettuata, per esempio, somministrando al soggetto una singola formulazione o composizione, (*ad esempio*, una compressa o una capsula) con un rapporto fisso di ogni agente terapeutico o in più formulazioni singole (*ad esempio*, capsule) per ciascuno degli agenti terapeutici. La somministrazione sequenziale o sostanzialmente simultanea di ciascun agente terapeutico viene effettuata per via sequenziale o sostanzialmente simultanea tramite qualsiasi via appropriata, comprese, ma non solo, le vie orali, le vie endovenose, le vie intramuscolari e l'assorbimento diretto attraverso i tessuti delle mucose. Gli agenti terapeutici sono somministrati per la stessa via o per vie diverse. Ad esempio, un primo agente terapeutico della combinazione selezionata viene somministrato per via endovenosa, mentre gli altri agenti terapeutici della combinazione vengono somministrati per via orale. In alternativa, ad esempio, tutti gli agenti terapeutici vengono somministrati per via orale o tutti gli agenti terapeutici vengono somministrati per via endovenosa.

La terapia combinata comprende anche la somministra-

zione degli agenti terapeutici come descritto sopra in ulteriore combinazione con altri principi attivi biologici e terapie non farmacologiche. Se la terapia di combinazione comprende anche un trattamento non farmacologico, il trattamento non farmacologico viene condotto in qualsiasi momento opportuno, a condizione che si ottenga un effetto benefico dalla co-azione della combinazione degli agenti terapeutici e del trattamento non farmacologico. Ad esempio, in casi appropriati, l'effetto benefico si ottiene ancora quando il trattamento non farmacologico viene temporaneamente rimosso dalla somministrazione degli agenti terapeutici, magari per giorni o addirittura settimane.

I componenti della combinazione vengono somministrati ad un paziente contemporaneamente o in sequenza. Sarà apprezzato il fatto che i componenti sono presenti nello stesso vettore farmaceuticamente accettabile e, pertanto, vengono somministrati contemporaneamente. In alternativa, i principi attivi sono presenti in supporti farmaceutici separati, come, ad esempio, le forme di dosaggio convenzionali per via orale, che sono somministrate contemporaneamente o in sequenza. Per esempio, *ad esempio*, per il trattamento contemplato del dolore, un composto divulgato è co-

somministrato con un altro terapeutico per il dolore come un oppioide, un modulatore del recettore del cannabinoide (CB1 o CB2), un inibitore della COX-2, acetaminofene, e/o un agente antinfiammatorio non steroideo. Terapeutici aggiuntivi, *ad esempio*, per l'uso nel trattamento del dolore che possono essere co-somministrati, includono morfina, codeina, idromorfone, idrocodone, ossimorfone, fentanil, tramadolo e levorfanolo.

Altri terapeutici contemplati per la co-somministrazione includono aspirina, naprossene, ibuprofene, salsalato, diflunisal, dexibuprofene, fenoprofene, ketoprofene, oxaprozin, loxoprofene, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant e/o etoricoxic.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un antidepressivo triciclico, come l'imipramina, l'amitriptilina o la desipramina.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato, come il Composto 1, Il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, come duloxetina, milnacipran, venlafaxina o clomipramina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un inibitore alfa-2-delta, come gabapentin o pregabalin. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmacologicamente accettabile, come il Composto 1, Il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un farmaco antiepilettico, come topiramato, lamotrigina, levetiracetam, valproato, clonazepam, oxcarbazina o carbamazepina.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-

esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un oppioide, come morfina, codeina, ossicodone, ossimorfone, tramadolo, tapentadolo, metadone o fentanil.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile, come il Composto 1, Composto 2, Composto 3, Composto 4, Composto 5, o Composto 6 è co-somministrato con acetaminofene. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un farmaco antinfiammatorio non steroideo, come ibuprofene, naprossene, celecoxib o diclofenac. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un farmaco antireumatico modificante la malattia, come tofacitinib, leflunomide o metotrexato.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con eso-cannabinoidi, come il delta-9-THC orale e i nabiximoli (Sativex).

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un rilassante muscolare come il baclofen e la tizanidina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con diazepam.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un agente procinetico, come metoclopramide, domperidone o itopride. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un agonista 5-HT<sub>4</sub>, come tegaserod o mosapride. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il composto 1, composto 2,

composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con buspirone.

In alcune forme di realizzazione, 1'1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un neurolettico, come pimozide, olanzapina, risperidone o quetiapina.

In alcune forme di realizzazione, 1'1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un inibitore della colinesterasi, come il donepezil, la rivastigmina o la galantamina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un antagonista NMDA, come la memantina.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con una terapia di sostituzione della dopamina, come la levodopa o la carbidopa-levodopa. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un inibitore della catecol-O-metil transferasi (COMT), come il tolcapone o l'entacapone. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un agonista della dopamina, come bromocriptina, pramipexolo, o ropinirolo. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-

2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un inibitore della monamina ossidasi (MAO) B, come selegilina o rasagilina. In alcune

forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un agente anticolinergico, come benzotropina, triesifenidile, o prociclidine.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un antagonista della dopamina, come aloperidolo, pimozide o flufenazina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un inibitore VMAT2 che impoverisce la dopamina, come la tetrabenazina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un agonista alfa adrenergico, come la clonidina o la guanfacina.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile, come il Composto 1, Il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram o escitalopram.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-

(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con uno stimolante, come il metilfenidato, la dextroamfetamina o la lisdexamfetamina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale farmacologicamente accettabile o solvato, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un antidepressivo, come bupropion o atomoxetina. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un agonista della serotonina 1b/1d. In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile di esso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto

3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un triptano, come il sumatriptan o lo zolmitriptan.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile, come il composto 1, composto 2, composto 3, composto 4, composto 5, o composto 6 è co-somministrato con un inibitore del glutammato, come il riluzolo.

In alcune forme di realizzazione, 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzil)piperazina-1-carbossilato, o un sale o solvato farmaceuticamente accettabile dello stesso, come il Composto 1, il Composto 2, il Composto 3, il Composto 4, il Composto 5 o il Composto 6 è co-somministrato con un antistaminico HI, come difenidramina, idrossizina, cetirizina, loratadina o desloratadina.

#### **Kit/Articoli di fabbricazione**

Per l'uso nei metodi terapeutici nel presente documento descritti, i kit e gli articoli di fabbricazione sono anche descritti nel presente documento, ma non sono rivendicati. Tali kit includono un vettore, un pacchetto o un contenitore che è compartimentato

per ricevere uno o più contenitori come fiale, tubi e simili, ciascuno dei contenitori comprende uno degli elementi separati da utilizzare in un metodo descritto nel presente documento. Contenitori adatti includono, ad esempio, bottiglie, fiale, siringhe e provette. In una forma di realizzazione, i contenitori sono formati da una varietà di materiali come il vetro o la plastica.

Gli articoli di fabbricazione previsti nel presente documento contengono materiali per confezionamento. I materiali di imballaggio per l'uso nel confezionamento di prodotti farmaceutici includono, ad es. Brevetto USA n. 5.323.907. Esempi di materiali di confezionamento farmaceutico includono, ma non sono limitati a, blister, bottiglie, tubi, sacchetti, contenitori, flaconi e qualsiasi materiale di confezionamento adatto a una formulazione selezionata e alla modalità di somministrazione e trattamento prevista.

In alcune forme di realizzazione, i composti o le composizioni nel presente documento descritti, sono presentati in una confezione o in un dispositivo di erogazione che può contenere una o più forme di dosaggio unitario contenenti l'ingrediente attivo. Il composto o la composizione nel presente documento descritta è confezionata da sola, o confezionata con un

altro composto o un altro ingrediente o additivo. In alcune forme di realizzazione, la confezione contiene uno o più contenitori riempiti con uno o più ingredienti delle composizioni farmaceutiche. In alcune forme di realizzazione, la confezione comprende un foglio di metallo o di plastica, come una confezione blister. In alcune forme di realizzazione, la confezione o il dispositivo di erogazione è accompagnato da istruzioni per la somministrazione, come le istruzioni per la somministrazione dei composti o delle composizioni per il trattamento di una malattia neoplastica. In alcune forme di realizzazione, la confezione o il dispenser è accompagnato da un avviso associato al contenitore in forma prescritta da un'agenzia governativa che regola la produzione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici, il quale avviso riflette l'approvazione da parte dell'agenzia della forma del farmaco per la somministrazione umana o veterinaria. In alcune forme di realizzazione, tale avviso, per esempio, è l'etichettatura approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per i farmaci da prescrizione, o l'inserito del prodotto approvato. In alcune forme di realizzazione, le composizioni includono un composto descritto nel presente documento formulato in un vettore farmaceutico compatibile sono

preparate, messe in un contenitore appropriato ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata.

Per esempio, il contenitore o i contenitori includono il composto 1, il composto 2, il composto 3, il composto 4, il composto 5 o il composto 6, opzionalmente in una composizione o in combinazione con un altro agente come descritto nel presente documento. Tali kit includono opzionalmente una descrizione identificativa o un'etichetta o istruzioni relative al suo utilizzo nei metodi nel presente documento descritti. Un kit include tipicamente etichette che elencano il contenuto e/o le istruzioni per l'uso, e inserti della confezione con le istruzioni per l'uso. In genere è incluso anche un set di istruzioni.

In una forma di realizzazione, un'etichetta si trova su o associata al contenitore. In una forma di realizzazione, un'etichetta è su un contenitore quando lettere, numeri o altri caratteri che formano l'etichetta sono attaccati, stampati o incisi nel contenitore stesso; un'etichetta è associata a un contenitore quando è presente all'interno di un recipiente o di un supporto che contiene anche il contenitore, ad esempio, come un inserto della confezione. In una forma di realizzazione, un'etichetta è usata per in-

dicare che il contenuto deve essere usato per una specifica applicazione terapeutica. L'etichetta indica anche le istruzioni per l'uso del contenuto, come nei metodi nel presente documento descritti.

In certe forme di realizzazione, le composizioni farmaceutiche sono presentate in una confezione o in un dispositivo dispensatore che contiene una o più forme di dosaggio unitario contenenti un composto fornito nel presente documento. La confezione, per esempio, contiene un foglio di metallo o di plastica, come un blister. In una forma di realizzazione, la confezione o il dispositivo di erogazione è accompagnato da istruzioni per la somministrazione. In una forma di realizzazione, la confezione o il dispenser è anche accompagnato da un avviso associato al contenitore in forma prescritta da un'agenzia governativa che regola la produzione, l'uso o la vendita di prodotti farmaceutici, che riflette l'approvazione da parte dell'agenzia della forma del farmaco per la somministrazione umana o veterinaria. Tale avviso, per esempio, è l'etichettatura approvata dalla U.S. Food and Drug Administration per i farmaci da prescrizione, o l'inserito del prodotto approvato. In una forma di realizzazione, le composizioni che contengono un composto fornito nel presente documento formulato in un tra-

sportatore farmaceutico compatibile sono anche preparate, messe in un contenitore appropriato ed etichettate per il trattamento di una condizione indicata.

## **ESEMPI**

### **Lista delle abbreviazioni**

Come utilizzati sopra e in tutta la descrizione dell'invenzione, le seguenti abbreviazioni, se non diversamente indicate, si intendono con i seguenti significati:

ACN o MeCN acetonitrile

Bn benzile

BOC o Boc *terz*-butil carbammato

*t*-Bu *terz*-butile

Cy cicloesile

DCE dicloroetano (ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)

DCM diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

DIPEA o DIEA diisopropiltilammina

DMAP 4-(*N,N*-dimetilammino)piridina

DMF Dimetileformamide

DMA *N,N*-dimetilacetamide

DMSO: Dimetilsulfossido

Equiv equivalente(i)

Et etile

Et<sub>2</sub>O etere dietilico

EtOH etanolo

EtOAc acetato di etile

HPLC cromatografia liquida ad alte prestazioni

Me metile

MeOH metanolo

MS Spettroscopia di massa

NMR risonanza magnetica nucleare

RP-HPLC Cromatografia liquida ad alta pressione a fase inversa

TFA acido trifluoroacetico

THF tetraidrofurano

TLC cromatografia a strato sottile

### **I. Sintesi Chimica**

Salvo diversa indicazione, i reagenti e i solventi sono stati utilizzati come ricevuti dai fornitori commerciali. Per le trasformazioni sintetiche sensibili all'umidità e/o all'ossigeno sono stati utilizzati solventi anidri e vetreria essiccata in forno. Le rese non sono stati ottimizzate. I tempi di reazione sono approssimativi e non sono stati ottimizzati. Cromatografia a colonna e cromatografia a strato sottile (TLC) sono state eseguite su gel di silice, salvo diversa indicazione.

L'esempio relativo alla preparazione del Composto 6 (Forma 1) è l'unico esempio rilevante per l'invenzione.

**Esempio 1. Preparazione del Composto 1 (Forma 1)****[[base libera]]**

La preparazione del composto 1 è descritta in WO 2013/103973.

**Esempio 2. Preparazione del composto 2 (forma 1)****[[mono-HCl]]**

Al Composto 1 (20.0 g) in 9 v/w di etere *terz*-butilmetilico è stato aggiunto HCl conc. (1.06 eq) a 35°C. La sospensione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il solido è stato raccolto per filtrazione e lavato con etere *terz*-butilmetilico. Il solido è stato essiccato per dare il composto 2 (19,3 g, 90%).

**Esempio 3. Preparazione del composto 3 (forma 1)****[[bis-HCl]]**

Il composto 3 è stato fatto in modo simile a quello descritto per il composto 2 nell'esempio 2, tranne che nella procedura sono stati usati 5 equivalenti di HCl.

**II. Caratterizzazione dei composti****Esempio 1: Diffrazione della polvere ai raggi X****(XRPD)**

L'analisi XRPD è stata effettuata su un PANalytical X'pert pro, scansionando i campioni tra 3 e 35° 2θ. Il materiale è stato delicatamente compresso in una

piastra a più pozzetti con una pellicola di polimero Kapton o Mylar per sostenere il campione. La piastra a più pozzetti è stata poi caricata in un diffrattometro PANalytical in modalità trasmissione e analizzata, utilizzando le seguenti condizioni sperimentali:

Origine dei dati grezzi:	Misura XRD (*.XRDML)
Asse di scansione:	Gonio
Posizione di partenza [ $^{\circ}2\theta$ ]:	3,0066
Posizione finale [ $^{\circ}2\theta$ ]:	34,9866
Dimensione del passo [ $^{\circ}2\theta$ ]:	0,0130
Tempo del passo di scansione [s]:	18,8700
Tipo di scansione:	Continua
Modalità PSD:	Scansione
Lunghezza PSD [ $^{\circ}2\theta$ ]:	3,35
Offset [ $^{\circ}2\theta$ ]:	0,0000
Tipo di fessura di divergenza:	Fisso
Dimensione della fessura di divergenza [ $^{\circ}$ ]:	1,0000
Temperatura di misurazione [ $^{\circ}\text{C}$ ]:	25,00
Materiale anodico:	Cu
K-Alpha1 [ $\text{\AA}$ ]:	1,54060
K-Alpha2 [ $\text{\AA}$ ]:	1,54443
K-Beta [ $\text{\AA}$ ]:	1,39225
Rapporto K-A2 / K-A1:	0,50000
Impostazioni del generatore:	40 mA, 40 kV
Raggio del goniometro [mm]:	240,00
Dist. Focus-Diverg. Fessura [mm]:	91,00
Monocromatore a fascio incidente:	No

Spinning:	No
-----------	----

L'analisi XRPD (**FIG. 1**) della forma 1 del composto 1 ha mostrato che la base libera è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 9**) della forma 1 del composto 2 ha mostrato che questa forma del monocloruro è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 28**) della forma 2 del composto 2 ha mostrato che questa forma del monocloruro è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 17**) della forma 1 del composto 3 ha mostrato che questa forma del bishydrochloride è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 30**) della forma 1 del composto 4 ha mostrato che questa forma del besilato è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 31**) della forma 2 del composto 4 ha mostrato che questa forma del besilato è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 38**) della forma 1 del composto 5 ha mostrato che questa forma del mesilato è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 42**) della forma 1 del composto 6 ha mostrato che questa forma del fumarato è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 46**) della forma 2 del composto 6 ha mostrato che questa forma del fumarato è cristallina.

L'analisi XRPD (**FIG. 49**) della forma 3 del composto 6 ha mostrato che questa forma del fumarato è cristallina.

#### **Esempio 2: Microscopia a luce polarizzata (PLM)**

La presenza di cristallinità (birifrangenza) è stata determinata utilizzando un microscopio polarizzatore Olympus BX50, dotato di una telecamera Motic e di un software di acquisizione delle immagini (Motic Images Plus 2.0). Tutte le immagini sono state registrate utilizzando l'obiettivo 20x, salvo diversa indicazione.

L'analisi PLM della forma 1 del composto 1 ha mostrato particelle birifrangenti con morfologia simile a quella delle piastre.

L'analisi PLM della forma 1 del composto 2 ha mostrato particelle birifrangenti di morfologia aghiforme.

L'analisi PLM della forma 2 del composto 2 ha mostrato particelle birifrangenti con morfologia simile a quella delle piastre.

L'analisi PLM della forma 1 del composto 3 ha mostrato particelle birifrangenti con una morfologia simile a quella di un'asta.

L'analisi PLM della forma 1 del composto 6 ha mostrato particelle birifrangenti con morfologia simile a quella delle piastre.

L'analisi PLM della forma 2 del composto 6 ha mostrato particelle birifrangenti con morfologia simile a quella delle piastre.

L'analisi PLM della forma 3 del composto 6 ha mostrato particelle birifrangenti con morfologia simile a quella delle piastre.

### **Esempio 3: Analisi termo-gravimetrica (TGA)**

Circa 5 mg di materiale sono stati pesati in una vaschetta di alluminio aperta e caricati in un analizzatore termico simultaneo termogravimetrico/differenziale (TG/DTA) e tenuti a temperatura ambiente. Il campione è stato poi riscaldato a una velocità di 10°C/min da 25 °C a 300 °C o da 20 °C a 300 °C, durante la quale il cambiamento del peso del campione è stato registrato insieme a qualsiasi evento termico differenziale (DTA). L'azoto è stato usato come gas di spurgo, ad una velocità di flusso di 100 o 300 mL/min.

La TGA (**FIG. 2**) della forma 1 del composto 1 ha mostrato una perdita di massa molto piccola dello 0,1% fino a *circa* 140 °C prima della degradazione. La DTA ha mostrato una singola endotermia con temperatura di

insorgenza a ca. 81.4 °C.

La TG/DTA (**FIG. 10**) della forma 1 del composto 2 ha mostrato una piccola perdita di peso dello 0,3% dovuta probabilmente alla perdita di solvente residuo (acqua), seguita da una perdita dell'8,3% prima della degradazione. La DTA ha mostrato un'ampia endotermia con inizio a ca. 159.4 °C. L'inizio corrispondeva ai dati DSC ricevuti nell'esempio 4.

La TGA (**FIG. 18**) della forma 1 del composto 3 ha mostrato una perdita dell'1,2% (probabile solvente residuo/acqua) seguita da una perdita dell'8,2% associata alla prima endotermia. La DTA ha mostrato un'ampia endotermia, con insorgenza a ca. 89.3°C e un'ulteriore endotermia con insorgenza a ca. 171.9°C. 3.2% sarebbe necessario per un monoidrato e il 6,0% per la perdita di HCl.

La TG/DTA (**FIG. 44**) della forma 1 del composto 6 ha mostrato un'endotermia acuta con inizio a 128,1°C e picco a 133,4°C.

La TG/DTA (**FIG. 48**) della forma 2 del composto 6 ha mostrato un ampio evento termico con un inizio a circa 75°C che corrisponde a una perdita di massa dell'8,1%.

La TG/DTA (**FIG. 51**) della forma 3 del composto 6 ha mostrato un ampio evento termico con un inizio a

106°C che corrisponde a una perdita di massa del 6,5%. Si vede un evento termico a circa 200°C che corrisponde alla sublimazione del solido con conseguente perdita completa di massa.

#### **Esempio 4: Calorimetria a scansione differenziale**

##### **(DSC)**

Circa 5 mg di materiale sono stati pesati in una vaschetta DSC di alluminio e sigillati in modo non ermetico con un coperchio di alluminio forato. Il piatto del campione è stato poi caricato in un Seiko DSC6200 (dotato di un refrigeratore) raffreddato e tenuto a 25 °C. Una volta ottenuta una risposta stabile del flusso di calore, il campione e il riferimento sono stati riscaldati a 160 °C o 175 °C o 200 °C o 205 °C o 215 °C o 220 °C alla velocità di scansione di 10 °C/min e la risposta del flusso di calore risultante è stata monitorata.

Per il composto 1, il campione è stato analizzato per 1,5 cicli. L'azoto è stato usato come gas di spurgo, ad una velocità di flusso di 50 mL/min. L'analisi DSC (**FIG. 3**) della forma 1 del composto 1 ha mostrato un'endotermia acuta con temperatura di insorgenza a 80,3°C.

L'analisi DSC (**FIG. 11**) della forma 1 del composto 2 ha mostrato un'endotermia acuta con una temperatura

di inizio di 181,6 °C seguita da un picco a 192,6 °C. Questo si è verificato a una temperatura più alta rispetto alla DTA e potrebbe essere dovuto alle diverse preparazioni: L'analisi DSC è stata condotta in una pentola chiusa con foro a spillo (non termicamente), mentre la TG/DTA è stata effettuata in un ambiente a pentola aperta.

Anche il materiale del composto 2 (forma 1) è stato riscaldato a 140 °C e lasciato raffreddare. Il materiale è stato analizzato tramite XRPD (**FIG. 12**), per determinare qualsiasi cambiamento di forma, che potrebbe essere coerente con una transizione solido-solido. È stato dimostrato che il materiale è rimasto invariato.

L'analisi DSC (**FIG. 19**) della forma 1 del composto 3 ha mostrato un'endotermia con inizio a 154,3°C. I dati ricevuti mostrano valori di 168,23°C e 170,69°C. Gli eventi più alti nell'analisi DSC possono riflettere le diverse preparazioni: L'analisi DSC è stata condotta in una pentola chiusa con foro a spillo (non ermeticamente), mentre la TGA è stata effettuata in una pentola aperta.

L'analisi DSC (**FIG. 45**) della forma 1 del composto 6 ha mostrato un'endotermia con inizio a 126,4 °C. L'analisi DSC è stata condotta in una pentola chiusa con

pin-hole (non ermeticamente), mentre la TGA è stata effettuata in pentola aperta.

L'analisi DSC (**FIG. 52**) della forma 3 del composto 6 ha mostrato un'endotermia con inizio a 106,9 °C. L'analisi DSC è stata condotta in una pentola chiusa con pin-hole (non ermeticamente), mentre la TGA è stata effettuata in pentola aperta.

#### **Esempio 5: Assorbimento gravimetrico del vapore (GVS)**

Circa 10 mg di campione sono stati messi in un piatto di bilancia per l'assorbimento del vapore a rete e caricati in una bilancia IGASorp Moisture Sorption Analyser di Hiden Analytical. Il campione è stato sottoposto a un profilo di rampa dal 40 al 90% di umidità relativa (RH) con incrementi del 10%, mantenendo il campione in ogni fase fino a raggiungere un peso stabile (completamento della fase al 98%). Dopo il completamento del ciclo di assorbimento, il campione è stato asciugato con la stessa procedura a 0% RH, e infine riportato al punto di partenza di 40% RH. La variazione di peso durante i cicli di assorbimento/desorbimento sono stati tracciati, permettendo di determinare la natura igroscopica del campione.

L'analisi GVS (**FIG. 4**) della forma 1 del composto 1 ha mostrato che la base libera è molto non igroscopica con <0,07% di assorbimento del peso al 90% di UR.

L'analisi post-GVS tramite XRPD (**FIG. 5**) ha mostrato che il materiale è rimasto invariato, indicando un'alta stabilità di questa forma verso le umidità estreme.

L'analisi GVS (**FIG. 13**) della forma 1 del composto 2 ha mostrato che il materiale è molto non igroscopico con <0,1% di assorbimento a 90% RH. L'analisi post-GVS tramite XRPD (**FIG. 14**) ha mostrato che il materiale è rimasto invariato, indicando un'alta stabilità di questa forma verso le umidità estreme.

L'analisi GVS (**FIG. 20**) della forma 1 del composto 3 ha mostrato che il materiale è leggermente igroscopico con un assorbimento dell'1,4% al 90% di umidità relativa. Il grande passo tra 0 - 10% RH suggerisce che il materiale potrebbe essere idratato. L'analisi post-GVS tramite XRPD (**FIG. 21**) ha mostrato che il materiale è rimasto invariato.

L'analisi GVS (**FIG. 53**) della forma 1 del composto 6 ha mostrato che il materiale non è igroscopico con un assorbimento dello 0,11% a 90% RH. L'analisi post-GVS tramite XRPD (**FIG. 55**) ha mostrato che il materiale è rimasto invariato.

L'analisi GVS (**FIG. 54**) della forma 3 del composto 6 ha mostrato che il materiale non è igroscopico con un assorbimento dello 0,08% a 90% RH. L'analisi post-GVS

tramite XRPD ha mostrato cambiamenti minori, indicando che la forma cristallina potrebbe essere cambiata durante l'esperimento GVS. Quando la forma 3 è stata stressata ad alta umidità per 1 settimana, si è convertita nella forma 1 del composto 6.

**Esempio 6: Assorbimento dinamico dei vapori (DVS)**

Circa 10 mg di campione sono stati messi in un piatto della bilancia di assorbimento del vapore a rete e caricati in una bilancia dinamica di assorbimento del vapore DVS-1 della Surface Measurement Systems. Il campione è stato sottoposto a un profilo di rampa dal 40 al 90% di umidità relativa (RH) con incrementi del 10%, mantenendo il campione in ogni fase fino a raggiungere un peso stabile (completamento della fase al 99,5%). Dopo il completamento del ciclo di assorbimento, il campione è stato asciugato con la stessa procedura a 0% RH e poi un secondo ciclo di assorbimento di nuovo al 40% RH. I cambiamenti di peso durante i cicli di assorbimento/desorbimento sono stati tracciati, permettendo di determinare la natura igroscopica del campione. L'analisi XRPD è stata poi effettuata su ogni solido trattenuto.

**Esempio 7: Titolazione coulometrica Karl Fischer (KF)**

Circa 10-15 mg di materiale solido sono stati pesati accuratamente in una fiala. Il solido è stato poi in-

trodotta manualmente nella cella di titolazione di un titolatore compatto Mettler Toledo C30. La fiala è stata ripesata dopo l'aggiunta del solido e il peso del solido aggiunto è stato inserito nello strumento. La titolazione è stata avviata una volta che il campione si è completamente dissolto nella cella. Il contenuto d'acqua è stato calcolato automaticamente dallo strumento come percentuale e i dati sono stati stampati.

L'analisi KF della forma 1 del composto 2, che è stata effettuata per confrontare con la forma 3, ha calcolato l'1,4% di acqua. Un mono idrato richiederebbe il 3,1%. Fino a *circa* lo 0,5% può essere dovuto all'introduzione del campione nella cella. Questo valore calcolato è superiore a quello previsto dall'analisi TG/DTA e GVS, anche se non c'è alcun suggerimento di acqua legata al reticolo.

L'analisi KF della forma 1 del composto 3 ha calcolato il 3,2% di acqua. Un mono idrato richiede il 3,1%.

#### **Esempio 8: Spettroscopia a infrarossi (IR)**

La spettroscopia infrarossa è stata effettuata su uno spettrometro Bruker ALPHA P. Una quantità sufficiente di materiale è stata posta al centro della piastra dello spettrometro e gli spettri sono stati ottenuti utilizzando i seguenti parametri:

Risoluzione:	4 cm <sup>-1</sup>
Tempo di scansione Background:	16 scansioni
Tempo di scansione del campione:	16 scansioni
Raccolta dati:	4000 a 400 cm <sup>-1</sup>
Risultato Spettro:	Trasmittanza

L'analisi IR del composto 1 è mostrata nella **FIG. 6**.

**Esempio 9: Risonanza magnetica nucleare <sup>1</sup>H (<sup>1</sup>H-NMR)**

Gli esperimenti <sup>1</sup>H-NMR sono stati eseguiti su un Bruker AVA500 (frequenza: 500 MHz). Gli esperimenti sono stati eseguiti in DMSO deuterato e ogni campione è stato preparato a *circa* 10 mM di concentrazione.

Lo spettro <sup>1</sup>H-NMR del composto 1 è mostrato nella **FIG. 7**. La purezza è mostrata nell'esempio 10. L'analisi IR è mostrata nell'esempio 8. Ulteriori caratterizzazioni tramite XRPD, PLM, TG/DTA, DSC e GVS negli esempi 1-5 mostrano che questo campione è la forma 1 del composto 1.

Lo spettro <sup>1</sup>H-NMR del composto 2 è mostrato nella **FIG. 15**. La purezza è mostrata nell'esempio 10. Ulteriori caratterizzazioni tramite XRPD, PLM, TG/DTA, DSC, GVS, KF e IC negli esempi 1-5, 7 e 11 mostrano che questo campione è la forma 1 del composto 2.

Lo spettro <sup>1</sup>H-NMR del composto 3 è mostrato nel-

la **FIG. 22**. La purezza è mostrata nell'esempio 10. Ulteriori caratterizzazioni tramite XRPD, PLM, TG/DTA, DSC, GVS, KF e IC negli esempi 1-5, 7 e 11 mostrano che questo campione è la forma 1 del composto 3.

Lo spettro  $^1\text{H-NMR}$  del composto 6 è mostrato nella **FIG. 56**. La purezza è mostrata nell'esempio 10. Ulteriori caratterizzazioni tramite XRPD, PLM, TG/DTA, DSC e GVS negli esempi 1-5 mostrano che questo campione è la forma 1 del composto 6.

**Esempio 10: Cromatografia liquida ad alte prestazioni-rilevazione ultravioletta (HPLC-UV)**

L'HPLC-UV è stata effettuata utilizzando i seguenti parametri:

Strumento:	HPLC - Agilent 1100 con rilevatore UV
Colonna:	Waters XBridge C18 3.5 $\mu\text{m}$ 150 x 4.6 mm
Temperatura di colonna:	40 °C
Lunghezza d'onda UV:	265 nm
Volume di iniezione:	25 $\mu\text{L}$
Portata:	1,0 mL/min
Fase mobile A:	Acetato di ammonio acquoso 10 mM pH 8,5
Fase mobile B:	Acetonitrile

**Gradient Program**

<b>Tempo (minuti)</b>	<b>Solvente B [%]</b>
0	60
1	60

Tempo (minuti)	Solvente B [%]
30	90
38	90
39	60
45	60

La purezza HPLC del composto 1 è stata misurata a >99,9% (si veda **FIG. 8**).

La purezza HPLC del composto 2 è stata misurata a >99,9% (si veda **FIG. 16**).

La purezza HPLC del composto 3 è stata misurata al 99,8% (Si veda **FIG. 23**).

La purezza HPLC del composto 6 è stata misurata a >99,9% (si veda **FIG. 57**).

### **Esempio 11: Cromatografia ionica (IC)**

La cromatografia ionica è stata effettuata utilizzando i seguenti parametri:

Colonna:	Dionex IonPac AS14A-5 $\mu$ m, 3 x 150 mm
Colonna di guardia:	Dionex IonPac AG14A-5 $\mu$ m, 3 x 30 mm
Fase mobile:	8 mM Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / 1 mM NaHCO <sub>3</sub>
Portata:	0,5 mL/min
Tempo di esecuzione:	15 minuti
Soppressione del rivelatore:	50 mA, acqua rigenerante come richiesto
Temperatura di colonna:	30 °C
Volume di iniezione:	25 $\mu$ L

Analisi IC del composto 2 (preparazione del campione con acqua: 2-propanolo (solvente al 20%)) ha calcolato il 5,9% w/w di HCl che equivale a 0,86 moli

HCl:base libera. Ripetere l'analisi (preparazione del campione usando acqua: metanolo (solvente al 50%)) ha calcolato il 6,4% w/w di HCl che equivale a 0,95 moli HCl:base libera. La preparazione con metanolo ha portato a risultati più concordanti (2 iniezioni per ogni campione).

L'analisi IC iniziale del composto 3 (preparazione del campione usando acqua:2-propanolo (solvente al 20%)) ha calcolato l'11,2% w/w di HCl che equivale a 1,95 moli HCl:base libera. La preparazione del campione per l'analisi ripetuta usando acqua:metanolo (solvente al 50%) ha calcolato l'11,1% w/w di HCl che equivale a 1,94 moli di HCl:base libera.

**Esempio 12: Schermo di solubilità del solvente per il composto 1**

Ca. 100 mg di base libera sono stati sciolti in 1,1 mL di diclorometano e concentrati *in vacuo* per produrre una gomma chiara, che si è convertita in un solido bianco statico su supporto. Il campione è stato analizzato tramite XRPD per confermare la cristallinità. L'analisi PLM è stata anche condotta come orientamento preferito è stato osservato da XRPD.

Ca. 100 mg di base libera sono stati sciolti in 1 mL di acetone e concentrati *in vacuo* per produrre una gomma chiara che si è convertita in un solido bianco

al grattamento con una spatola. Il campione è stato analizzato tramite XRPD per confermare la cristallinità. L'analisi PLM è stata anche condotta come orientamento preferito è stato osservato da XRPD.

Ca. 200 mg di base libera sono stati macinati in un mulino a sfere a 50 Hz per 6 ore e il solido risultante è stato trovato statico.

Ca. 100 mg di base libera sono stati sciolti in 1 mL di acetone e 1 mL di DCM. Entrambe le soluzioni sono state filtrate con una siringa per rimuovere eventuali "semi" e lasciate evaporare a temperatura ambiente in nuove fiale.

Il composto 1 che è stato concentrato *in vacuo* sia da DCM che da acetone è stato trovato per rimanere come forma 1. Inoltre, sia gli esperimenti di evaporazione da DCM e acetone che gli esperimenti di macinazione di 6 ore sono stati trovati per restituire materiale cristallino di forma 1.

Poiché i tentativi di preparare il composto amorfo 1 non hanno avuto successo, il materiale cristallino della forma 1 è stato usato nello schermo di solubilità del solvente.

Ca. 10 mg di composto cristallino 1 sono stati messi in 32 fiale e sono state aggiunte aliquote di 5 volumi dei sistemi di solventi appropriati alla fiala ap-

propriata. Tra ogni aggiunta, la miscela è stata controllata per la dissoluzione e se non era evidente alcuna dissoluzione, la miscela è stata riscaldata a circa 40 °C e controllata di nuovo. Questa procedura è stata continuata fino a quando si è osservata la dissoluzione o fino a quando sono stati aggiunti 100 volumi di solvente. Dopo l'aggiunta di 100 volumi, altri 100 volumi sono stati aggiunti ai campioni che non si erano dissolti per ottenere un totale di 200 volumi. Se sono stati aggiunti 200 volumi senza dissoluzione, la solubilità è stata calcolata al di sotto di questo punto (<5 mg/mL). I risultati sono elencati nella tabella 1.

Tabella 1. Risultati dello schermo di solubilità per il composto 1

Solvente	Solubilità approssimativa (mg/mL)
Acetone	>202
Acetone:acqua (50%)	>202*
Acetonitrile	>196
Anisole	>200
Diclorometano	>198
Etere diisopropilico	>208
Dimetilacetammide	>204
Dimetileformamide	>204
Dimetilsulfossido	50
1,4-Diossano	>206

Solvente	Solubilità approssimativa (mg/mL)
Etanolo	67
Acetato di etile	>198
Acetato di isopropile	>198
Metanolo	72
Metanolo:acqua (50%)	<5
Metiletilchetone	>202
Metil isobutil chetone	>196
N-metil-2-pirrolidone	>198
2-Propanolo	69**
2-Propanolo:acqua (50%)	<5
Etere <i>terz</i> -butilmetilico	>196
Tetraidrofurano	>198
Toluene	>202
Acqua	<5
1-butanolo	39
2-Etossietanolo	103
2-metil-tetraidrofurano	>200
Benzonitrile	>214
Clorobenzene	69
Eptano	49
Esano	49
alcool <i>terz</i> -amilico	69
*precipitato dopo ca.30 minuti	
**precipitato dopo ca. 2 giorni	

Il composto cristallino 1 è stato trovato completamente dissolto ( $\geq 5$  mg/mL) in 29 dei 32 sistemi di solventi. In particolare, c'era un'alta solubilità

(>196 mg/mL) in 19 dei 32 sistemi di solventi esaminati, una solubilità moderata (>39 mg/mL) in 10 dei 32 sistemi di solventi esaminati e una scarsa solubilità (<5 mg/mL) in 3 dei 32 sistemi di solventi esaminati. Il campione acetone:acqua (50%) è stato osservato precipitare dopo ca. 30 minuti. Il campione di 2-propanolo è stato osservato precipitare dopo ca. 2 giorni.

L'analisi XRPD è stata effettuata su tutti i campioni; i campioni che si sono dissolti sono stati lasciati evaporare. Queste analisi XRPD hanno indicato l'osservazione della forma 1 del composto 1 in tutti i campioni. I campioni di dimetilformammide, etanolo, metanolo, 1-butanolo, 2-etossietanolo ed eptano che hanno mostrato un orientamento preferito sono stati ulteriormente analizzati da PLM.

**Esempio 13: Screening primario dei polimorfi del composto 1**

I seguenti esperimenti sono stati condotti in 24 solventi (acetone, 50:50 acetone/acqua, acetonitrile, anisolo, etere diisopropilico, dimetilformammide, dimetilsolfossido, etanolo, acetato di etile, metanolo, metiletilchetone, metilisobutilchetone, N-metil-2-pirrolidone, 2-propanolo, etere *terz*-butilmetilico, tetraidrofurano, toluene, 1-butanolo, 2-

etossietanolo, benzonitrile, clorobenzene, eptano, esano e alcol *terz-amilico*).

#### A. Esperimenti di cicli di temperatura

I risultati ottenuti dagli esperimenti di approssimazione della solubilità sono stati utilizzati per preparare gli impasti per i cicli di temperatura. Gli impasti sono stati sottoposti a cicli di temperatura a 40 °C in cicli di 4 ore per un periodo di 48 ore (gli impasti sono stati tenuti a 40 °C per 4 ore seguiti da un mantenimento a temperatura ambiente per 4 ore, i tassi di raffreddamento/riscaldamento dopo i periodi di mantenimento di 4 ore erano di *circa* 1 °C/min). Dopo i cicli di temperatura, la maggior parte dei campioni è stata conservata in un congelatore per ottenere dei solidi.

#### B. Esperimenti di raffreddamento in caso di incidente

Gli esperimenti di raffreddamento a freddo sono stati eseguiti mettendo soluzioni sature filtrate del materiale, in ciascuno dei 24 sistemi di solventi selezionati, in ambienti di 2 °C e -18 °C. Qualsiasi materiale solido è stato poi recuperato e lasciato asciugare a condizioni ambientali prima dell'analisi.

#### C. Ripreparazione del metanolo Raffreddamento dell'arresto (-18 °C)

Il campione di raffreddamento con crash di metanolo a

-18 °C è stato preparato nuovamente per determinare se i picchi aggiuntivi osservati nel campione iniziale fossero riproducibili.

Uno slurry di Composto 1 è stato preparato in 200 µL di metanolo, filtrato con una siringa e conservato nel congelatore. Entro *circa* 2 ore si è formato un solido che è stato analizzato tramite XRPD.

#### D. Esperimenti di aggiunta di antisolvente

Gli esperimenti di aggiunta di antisolvente sono stati condotti a ambiente (*circa* 22 °C) aggiungendo l'antisolvente selezionato a soluzioni sature filtrate del materiale. L'antisolvente è stato aggiunto a ciascuno dei 24 sistemi di solventi selezionati per dare 50:50 solvente: miscele antisolvente, e conservato in frigorifero per favorire la precipitazione. L'acqua deionizzata è stata usata come antisolvente per tutti i campioni. Un'ulteriore aliquota di antisolvente è stata aggiunta ai campioni che non sono precipitati.

#### E. Esperimenti di evaporazione

Gli esperimenti di evaporazione sono stati condotti permettendo ai solventi delle soluzioni sature filtrate, in ciascuno dei 24 sistemi di solventi, di evaporare a condizioni ambientali in fiale aperte. Qualsiasi materiale solido prodotto è stato poi recu-

perato e analizzato dopo che il campione era evaporato a secco.

I campioni di questi esperimenti sono stati analizzati mediante XPRD. I risultati dei cicli di temperatura erano coerenti con i campioni di solubilità dell'esempio 9. La forma 1 è stata ottenuta da tutti gli esperimenti che avevano un solido sufficiente per l'analisi, suggerendo un sistema monomorfo.

I campioni che hanno mostrato l'orientamento preferito sono stati analizzati da PLM e hanno mostrato morfologie simili a piastre, come è stato osservato per il materiale iniziale del Composto 1 (Si veda Esempio 2).

**Esempio 14: Schermo di solubilità del solvente per il composto 2**

Circa 100 mg di sale HCl (Forma 1, Composto 2) sono stati macinati a palla a 50 Hz e analizzati mediante XRPD dopo 15 e 30 minuti, per testare quanto facilmente si potesse ottenere materiale amorfo. Dopo 15 minuti di macinazione, il sale HCl (100 mg) era scarsamente cristallino; tuttavia, dopo 30 minuti di macinazione, il sale HCl è risultato amorfo.

Circa 500 mg di sale HCl (Forma 1, Composto 2) sono stati macinati a palla a 50 Hz e analizzati mediante XRPD ogni 30 minuti fino a 3,5 ore. Dopo 3 ore di ma-

cinazione, il sale HCl (500 mg) ha mostrato una cristallinità minima; tuttavia, dopo 3,5 ore il sale HCl è stato trovato amorfo.

Circa 10 mg di sale amorfo HCl (da un lotto di 500 mg) sono stati messi in ciascuna delle 28 fiale e sono state aggiunte aliquote di 5 volumi dei sistemi di solventi appropriati alla fiala appropriata. Tra ogni aggiunta, la miscela è stata controllata per la dissoluzione e se non era evidente alcuna dissoluzione, la miscela è stata riscaldata a circa 40 °C e controllata di nuovo. Questa procedura è stata continuata fino a quando si è osservata la dissoluzione o sono stati aggiunti 100 volumi di solvente. Poi un'ulteriore aggiunta di 100 volumi è stata aggiunta ai campioni che non si erano dissolti. Se sono stati aggiunti 200 volumi di solvente senza dissoluzione del materiale, la solubilità è stata calcolata al di sotto di questo punto. I risultati sono elencati nella tabella 2.

Tabella 2. Risultati dello schermo di solubilità per il composto 2

Solvente	Solubilità approssimativa (mg/mL)
Acetone	40
Acetone:acqua (50%)	<5*
Acetonitrile	40

Solvente	Solubilità approssimativa (mg/mL)
Anisole	<5*
Diclorometano	70**
Etere diisopropilico	<5
Dimetilacetammide	99
Dimetileformamide	99
Dimetilsulfossido	66
1,4-Diossano	5
Etanolo	33
Acetato di etile	5
Acetato di isopropile	<5
Metanolo	101
Metanolo:acqua (50%)	<5
Metiletilchetone	28
Metil isobutil chetone	<5*
N-metil-2-pirrolidone	101
2-Propanolo	5
2-Propanolo:acqua (50%)	<5*
Etere <i>terz</i> -butilmetilico	<5
Tetraidrofurano	25**
Toluene	<5
Acqua	<5
1-butanolo	<5
2-Etossietanolo	49**
2-metil-tetraidrofurano	<5
alcool <i>terz</i> -amilico	<5
* dissoluzione parziale	
**Precipitato durante la notte	

Il composto amorfo 2 è stato trovato completamente

dissolto ( $\geq 5$  mg/mL) in 15 dei 28 sistemi di solventi. Il campione di acetone:acqua (50%) è stato osservato precipitare dopo ca. 2 h, la dissoluzione è stata inizialmente osservata a 18 mg/mL. I campioni di diclorometano, tetraidrofurano e 2-etossietanolo sono stati osservati precipitare durante la notte.

I campioni che si sono dissolti sono stati lasciati evaporare (a parte i solventi DMA, DMF, DMSO e NMP). L'analisi XRPD è stata effettuata su tutti i campioni rimanenti in cui sono stati ottenuti solidi. Di questi campioni, il solido da 14 sistemi di solventi (acetone, anisolo, diclorometano, etere diisopropilico, etanolo, acetato di isopropile, metiletilchetone, metilisobutilchetone, etere *terz*-butilmetilico, tetraidrofurano, toluene, 2-etossi etanolo, 2-metil tetraidrofurano, e alcool *terz*-amilico) era una forma precedentemente non osservata, forma 2, del composto 2, e il solido da 3 sistemi di solventi (1,4-diossano, acetato di etile, e 2-propanolo) era forma 1 del composto 2. Cinque sistemi di solventi (1:1::acetone:acqua, 1:1::metanolo:acqua, 1:1::2-propanolo:acqua, acqua e 1-butanolo) non hanno fornito materiale solido o materiale a base libera (composto 1). Due sistemi di solventi (acetonitrile e metanolo) hanno fornito una miscela di forme 1 e 2 del

composto 2 (**FIGG. 24A-24D**).

**Esempio 15: Screening primario dei polimorfi del composto 2**

*I. Esplorazione del polimorfismo mediante cristallizzazione reattiva*

Otto sistemi di solventi (acetone, diclorometano, etanolo, etil acetato, metanolo, 2-propanolo, etere *terz*-butilmetilico e tetraidrofurano) sono stati selezionati per le cristallizzazioni reattive. Circa 50 mg di base libera sono stati dissolti in 250  $\mu$ L a 1250  $\mu$ L di solvente. È stato aggiunto un equivalente di HCl da una soluzione stock (200  $\mu$ L) nel solvente appropriato. L'aggiunta dell'acido è stata effettuata a 40 °C con agitazione, poi la soluzione è stata lasciata raffreddare. All'aggiunta di acido il campione di etere *terz*-butilmetilico è stato l'unico campione in cui è stata osservata una precipitazione diretta. Tuttavia il precipitato si è ri-dissolto e poi ri-precipitato dopo il raffreddamento a temperatura ambiente. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per ca. 20 h, il campione di 2-propanolo aveva una quantità molto piccola di precipitato. L'eptano è stato poi aggiunto a tutti i campioni tranne *t*-BME fornendo miscele 50:50 solvente:anti-solvente. Il campione di metanolo risultante era immiscibile con

l'eptano. Il precipitato è stato osservato nei campioni di acetone, acetato di etile, 2-propanolo e THF. Un precipitato è stato ottenuto dalle miscele DCM/Eptano ed etanolo/Eptano dopo la conservazione in frigorifero per ca. 5 giorni.

I campioni sono stati analizzati mediante XRPD. L'acetone, l'etanolo e l'etere *terz*-butilmetilico hanno fornito la forma 2 del composto 2. I solidi dal diclorometano hanno fornito dati deboli per la forma 2 del composto 2. L'acetato di etile e il tetraidrofuranone hanno fornito la forma 1 del composto 2. Il 2-propanolo ha fornito una miscela di forme 1 e 2, e il metanolo non ha fornito solidi (**FIG. 25**).

La TG/DTA della forma 2 da etere *terz*-butilmetilico ha mostrato che il materiale differisce dalla forma 1 e che è una forma anidra. La TGA ha mostrato una perdita graduale dello 0,3% dall'inizio seguita dall'inizio della degradazione. La DTA ha mostrato una piccola endotermia con insorgenza a ca. 78.8 °C, un'endotermia con inizio a ca. 163.7 °C e un'endotermia con picco a ca. 199.5 °C (**FIG. 26**).

L'analisi DSC della forma 2 da etanolo ha mostrato un'endotermia con temperatura di inizio di 200,4 °C (**FIG. 27**).

L'analisi KF ha calcolato l'1,6% di acqua per la for-

ma 2 dall'acetone. Questo valore è superiore a quello previsto dall'analisi termica. Qualsiasi acqua presente deve essere non legata al reticolo.

L'analisi IC della forma 2 da etere *terz-butilmetilico* (preparazione del campione usando acqua:metanolo (solvente al 50%)) ha calcolato il 6,0% w/w di HCl che equivale a 0,89 moli HCl:base libera.

*II. Uso del sale amorfo di HCl per lo screening dei polimorfi mediante cristallizzazione del sale di HCl*

Circa 1 g di sale HCl (composto 2) è stato macinato in un mulino a sfere a 50 Hz e analizzato con XRPD ogni ora per 5 ore. Il sale HCl (1 g) è risultato essere prevalentemente amorfo dopo 5 ore di macinazione e ha mostrato di diminuire solo leggermente la cristallinità tra 4 e 5 ore di macinazione.

Ventiquattro sistemi di solventi sono stati utilizzati per questo screening dei polimorfi. Le miscele di acqua e acqua sono state evitate a causa della dissociazione osservata nella valutazione della solubilità.

A. Esperimenti di cicli di temperatura

I risultati ottenuti dagli esperimenti di approssimazione della solubilità sono stati utilizzati per preparare gli impasti per i cicli di temperatura. Gli impasti sono stati sottoposti a cicli di temperatura

a 40 °C in cicli di 4 ore per un periodo di 24 ore (gli impasti sono stati tenuti a 40 °C per 4 ore seguiti da un mantenimento a temperatura ambiente per 4 ore, i tassi di raffreddamento/riscaldamento dopo i periodi di mantenimento di 4 ore erano di *circa* 1 °C/min).

#### B. Esperimenti di raffreddamento in caso di incidente

Gli esperimenti di raffreddamento di Crash sono stati eseguiti mettendo soluzioni sature filtrate del materiale, in ciascuno dei 24 sistemi di solventi selezionati, in ambienti di 2 °C e -18 °C. Qualsiasi materiale solido è stato poi recuperato e lasciato asciugare a condizioni ambientali prima dell'analisi.

#### C. Esperimenti di aggiunta di antisolvente

Gli esperimenti di aggiunta di antisolvente sono stati condotti a temperatura ambiente (*circa* 22 °C) aggiungendo l'antisolvente selezionato a soluzioni sature e filtrate del materiale, in ciascuno dei 24 sistemi di solventi selezionati per ottenere miscele 50:50 solvente:antisolvente. Questi campioni sono stati conservati in frigorifero per favorire la precipitazione. t-BME è stato utilizzato come antisolvente per tutti i campioni, a parte DMSO e t-BME dove è stato utilizzato il toluene. Un'ulteriore aliquota di antisolvente è stata aggiunta ai campioni

che non sono precipitati.

#### D. Esperimenti di evaporazione

Gli esperimenti di evaporazione sono stati condotti lasciando evaporare i solventi da soluzioni sature e filtrate del materiale, in ciascuno dei 24 sistemi di solventi, a condizioni ambientali in fiale aperte. Qualsiasi materiale solido prodotto è stato poi recuperato e analizzato dopo che il solvente era evaporato a secco. Dopo ca. 17 giorni a temperatura ambiente il campione di anisolo è stato evaporato a 50 °C per produrre solido.

I campioni di questi esperimenti sono stati analizzati mediante XPRD. I risultati dei cicli di temperatura erano coerenti con i campioni di solubilità a parte:

- 1,4-diossano, acetato di etile e 2-propanolo: La forma 1 è stata ottenuta dai campioni di solubilità, e la forma 2 è stata ottenuta dai cicli di temperatura;
- DIPE e t-BME: La forma 2 è stata ottenuta dallo schermo di solubilità e le miscele delle forme 1 e 2 sono state ottenute dai cicli di temperatura;
- acetonitrile e metanolo: Le miscele di forma 1 e 2 sono state ottenute dallo schermo di solubilità e la forma 2 è stata ottenuta dai cicli di temperatura;

- MIBK: La forma 2 è stata ottenuta dallo schermo di solubilità e il materiale amorfo è stato ottenuto dai cicli di temperatura anche se poco solido ha potuto essere analizzato.

La forma 2 è stata ottenuta da 50 esperimenti diversi ed è stata trovata costituita da morfologie a piastra o ad ago.

La "forma 3" dell'evaporazione dell'anisolo (ottenuta per evaporazione dalla piastra calda a 50 °C) ha dimostrato di essere probabilmente un degradante, la purezza è stata misurata al 96,5%. A causa della piccola quantità di campione, questo campione non è stato analizzato da PLM.

Ulteriori picchi sono stati osservati a ca. 6.2 e 18,1 °2θ dall'evaporazione del MIBK forma 2, ma questo non era sufficiente per essere assegnato come una forma diversa.

**Esempio 16: Schermo del polimorfo secondario del composto 2**

La forma 2 del composto 2 è stata scalata in due solventi. Il materiale è stato sottoposto a test di stabilità di 7 giorni e/o alla valutazione della solubilità acquosa. Il test di stabilità di 7 giorni è stato condotto come segue. Il materiale è stato esposto ad ambienti di 40°C/75% RH, luce ambiente e 80 °C per

7 giorni e i solidi risultanti sono stati analizzati tramite XRPD per determinare se si erano verificati cambiamenti e tramite HPLC per determinare la purezza. La valutazione della solubilità acquosa è stata condotta come segue. Un impasto è stato creato in acqua deionizzata (5,1 mg di forma 2 e 300 µL di acqua) e agitato per ca. 24 ore a temperatura ambiente (circa 22 °C). Sono stati misurati il pH iniziale e il pH finale. La miscela risultante è stata poi isolata per filtrazione con centrifuga e la soluzione ottenuta è stata analizzata con HPLC per calcolare la concentrazione del materiale disciolto. Il solido rimanente è stato analizzato tramite XRPD per determinare se si fossero verificati dei cambiamenti durante l'impasto.

A. Scale-up della forma 2 (composto 2) da acetone

Circa 300 mg di composto 1 sono stati sciolti in 1 mL di acetone. Un equivalente di HCl è stato aggiunto da una soluzione stock in acetone (200 µL) a 40 °C con agitazione. La soluzione risultante è stata poi lasciata raffreddare. All'aggiunta di acido, il campione è rimasto una soluzione chiara. L'eptano è stato poi aggiunto per dare una miscela 50:50 solvente:anti-solvente. Dopo aver mescolato per ca. 1 ora, si è formato un impasto sottile (con un solido insuf-

ficiente per l'analisi XRPD), e il campione è stato conservato in frigorifero per ca. 64h per fornire un impasto bianco. Il materiale solido è stato isolato per filtrazione e analizzato mediante XRPD (**FIG. 28**). Il materiale è stato poi essiccato sotto vuoto per ca. 6 ore e rianalizzato mediante XRPD. La resa ottenuta è stata di 127 mg.

L'analisi XRPD ha mostrato che la forma 2 è stata scalata con successo ma con una cristallinità diminuita dopo l'essiccazione. L'analisi PLM ha mostrato che la forma 2 è costituita da particelle birifrangenti con una morfologia simile a quella delle piastre. La TG/DTA ha mostrato che il materiale è coerente con la forma 2 della cristallizzazione reattiva t-BME, con l'artefatto di ca. 79°C non è più presente. La TGA ha mostrato una perdita dello 0,5% dall'inizio seguita dall'inizio della degradazione. La DTA ha mostrato un'endotermia con temperatura di insorgenza a ca. 159.1°C. L'analisi DSC ha mostrato un'endotermia con temperatura di insorgenza di 197,6°C; questa analisi è stata effettuata con una piccola quantità di materiale a causa di materiale insufficiente. L'analisi DVS mostra che la forma 2 non è igroscopica con <0,12% di assorbimento totale a 90% RH. La differenza nella massa iniziale e finale al

40%RH potrebbe indicare una piccola quantità di solvente residuo presente nel materiale in ingresso. L'analisi XRPD post-DVS ha mostrato che il materiale rimane la stessa forma cristallina. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  ha mostrato che il materiale corrisponde alla struttura fornita senza alcun solvente residuo osservato. La purezza HPLC è stata misurata al 99,9%. L'analisi IC (preparazione del campione usando acqua: metanolo (solvente al 50%)) ha calcolato il 6,3% w/w di HCl che equivale a 0,95 moli HCl:base libera. Il materiale ha dimostrato di mantenere la stessa forma in ambienti di 40 °C/75%RH, luce ambiente e 80°C per 7 giorni. La purezza HPLC è risultata invariata: >99,9% di purezza (40 °C/75% RH); >99,9% di purezza (ambiente); 99,9% di purezza (80 °C). La solubilità acquosa è stata misurata a 0,5 mg/mL. La forma 2 è stata trovata per dissociare alla base libera, come è stato precedentemente osservato nello schermo di solubilità usando materiale amorfo. Il pH iniziale è stato misurato a 1,87 e quello finale a 1,68 (il pH dell'acqua deionizzata è stato misurato a 5,91).

B. Scale-up della forma 2 (composto 2) da acetone (essiccazione ridotta)

Circa 300 mg di base libera sono stati sciolti in 0,5 mL di acetone. Un equivalente di HCl è stato aggiunto

da una soluzione stock in acetone (200  $\mu$ L) a 40 °C con agitazione. La soluzione risultante è stata poi lasciata raffreddare. All'aggiunta di acido, il campione è rimasto una soluzione chiara. L'eptano è stato poi aggiunto per dare una miscela 50:50 solvente:anti-solvente. Dopo aver agitato per ca. 1 ora, si è formato un precipitato bianco. Il campione è stato conservato in frigorifero per ca. 3-4 giorni, fornendo un impasto bianco. Il materiale solido è stato isolato per filtrazione ed essiccato sotto vuoto per ca. 2 ore, poi analizzato mediante XRPD. La resa ottenuta è stata di 90 mg.

L'analisi XRPD ha mostrato che la forma 2 è stata scalata con successo con una migliore cristallinità ottenuta con un'essiccazione ridotta. L'analisi GVS ha mostrato che la forma 2 è (molto) non igroscopica con <0,08% di assorbimento totale a 90% RH. La differenza nella massa iniziale e finale al 40% RH potrebbe indicare una piccola quantità di solvente residuo presente nel materiale in ingresso. L'analisi XRPD post-GVS ha mostrato che il materiale è rimasto nella stessa forma cristallina.

C. Scale-up della forma 2 (composto 2) da etanolo

Circa 300 mg di base libera sono stati sciolti in 4 mL di etanolo. Un equivalente di HCl è stato aggiunto

da una soluzione stock in etanolo (200  $\mu$ L) a 40 °C con agitazione. La soluzione risultante è stata poi lasciata raffreddare. All'aggiunta di acido, il campione è rimasto una soluzione chiara. L'eptano è stato poi aggiunto per dare una miscela 50:50 solvente:anti-solvente. Dopo aver mescolato per ca. 1 ora, sono stati aggiunti altri 2,3 mL di eptano. Il campione è stato conservato in frigorifero per ca. 3-4 giorni, fornendo un impasto bianco. Il materiale solido è stato isolato per filtrazione ed essiccato sotto vuoto per ca. 2 ore, poi analizzato mediante XRPD. La resa ottenuta è stata di 154 mg.

L'analisi XRPD ha mostrato che la forma 2 è stata scalata con successo con una migliore cristallinità ottenuta con un'essiccazione ridotta. L'analisi KF ha calcolato lo 0,8% di acqua. L'analisi DSC ha mostrato un'endotermia con degradazione all'inizio di 200,7 °C. L'analisi IR è stata effettuata per ottenere uno spettro di riferimento.

Questo schermo secondario ha mostrato che la forma 2 è un sale mono-HCl non idratato/solubilizzato, non igroscopico, senza cambiamenti osservati nella forma solida o nella purezza chimica dopo test di stabilità per 1 settimana, ma con una bassa solubilità acquosa e dissociazione alla base libera. In particolare, la

forma 1 si dissocia facilmente alla base libera in acqua.

**Esempio 17: Studi di stabilità del polimorfo del composto 2 (slurrying competitivo)**

A. Misura della solubilità in t-BME

La solubilità della forma 1 del composto 2 è stata misurata utilizzando il metodo di aggiunta del solvente come descritto nell'esempio 14 su 10 mg di campione. t-BME è stato aggiunto in aliquote da 1 mL fino a 10 mL, poi in aliquote da 5 mL e 10 mL fino a un volume totale di 100 mL.

La solubilità della forma 1 in t-BME è stata misurata come <0,1 mg/mL e quindi questo solvente non è stato scelto per lo slurrying competitivo.

B. Procedura di slurrying competitiva

Quattro solventi (acetone, acetato di etile, metilacetone e 2-propanolo) sono stati scelti per la slurrying competitiva. Sono state preparate soluzioni sature della forma 1 nei solventi scelti e aggiunte a 20 mg di miscele 50:50 di forma 1 e 2 per creare impasti. Gli impasti sono stati agitati a 60 °C e a temperatura ambiente per *circa* 48 ore. I solidi sono stati poi isolati per filtrazione con centrifuga e analizzati con XRPD.

Le analisi XRPD dei solidi ottenuti dagli impasti a

60 °C e a temperatura ambiente indicano tutti la presenza della sola forma 2. Questi risultati suggeriscono che la forma 2 è termodinamicamente più stabile della forma 1. I campioni di MEK e acetone a 60 °C sono stati osservati formare impasti arancioni/marroni, ma il solido isolato è rimasto bianco. Questo potrebbe indicare una degradazione chimica a temperature più alte.

**Esempio 19: Schermo salino focalizzato sul composto 1**

A. Schermo salino primario: Aggiunta di controioni a 40 °C

Un totale di 42 esperimenti sono stati impostati utilizzando 7 controioni (acido fumarico, acido citrico, acido L-tartarico, acido ippurico, acido benzene solfonico, acido metano solfonico o HCl) in 6 diversi solventi (acetone, acetonitrile, acetato di etile, 2-propanolo, etere *terz*-butilmetilico o THF). L'HCl è stato usato per gli esperimenti di controllo positivo. Ca. 25 mg di composto 1 (base libera) sono stati pesati in fiale di vetro da 2 mL, seguiti dalla dissoluzione nel solvente appropriato (500 µL) a 40 °C. 1 equivalente dei controioni è stato pesato separatamente e sciolto nel solvente assegnato a 40 °C per ottenere soluzioni 0,5 M. Nelle fiale in cui i controioni non si sono dissolti, sono stati aggiunti al-

tri 200  $\mu$ L di acqua deionizzata per solubilizzare il controione. In alcuni casi in cui la dissoluzione non era possibile, è stato aggiunto uno slurry dell'acido. Se il controione era un liquido (per esempio, acido solfonico di metano), è stato aggiunto come soluzione pura. Dopo l'aggiunta del controione, le fiale sono state agitate a 40 °C per 1 ora. I solidi risultanti sono stati analizzati mediante XRPD. Quando era disponibile una quantità sufficiente di solido, sono state effettuate anche analisi  $^1\text{H}$  NMR e TGA.

I campioni che erano ancora in soluzione sono stati lasciati evaporare a temperatura ambiente forando i tappi delle fiale. Tutti i solidi sono stati analizzati tramite XRPD e le nuove forme cristalline sono state analizzate anche tramite  $^1\text{H}$  NMR e TGA se si è ottenuto abbastanza materiale.

I campioni che erano ancora in soluzione sono stati conservati in frigorifero a 5°C per favorire la formazione di solidi. Tutti i solidi sono stati analizzati mediante XRPD.

I campioni che non hanno prodotto materiali solidi dopo la refrigerazione sono stati sottoposti all'aggiunta di antisolvente. Qualsiasi precipitato è stato isolato per centrifugazione e analizzato mediante XRPD.

B. Sale dell'acido solfonico del benzene (composto 4): Forme 1 e 2

Per gli esperimenti con i controioni in acetone, acetonitrile, 2-propanolo ed etere *terz*-butilmetilico, la precipitazione è avvenuta conservando le fiale a condizioni ambientali per una notte. La precipitazione è stata osservata in EtOAc e THF dopo 5 giorni di raffreddamento a 5°C. L'analisi XRPD ha identificato due forme di sale di solfonato di benzene. La forma 1 (**FIG. 30**) è stata ottenuta da acetone, acetonitrile, acetato di etile, 2-propanolo e THF. La forma 2 (**FIG. 31**) è stata ottenuta dall'etere *terz*-butilmetilico. Un confronto dei modelli XRPD ha fornito una chiara evidenza di diverse forme cristalline (**FIG. 32**).

L'analisi  $^1\text{H}$  NMR è stata poi effettuata per confermare la formazione del sale e controllare la stechiometria del sale. A causa delle piccole quantità di solfonato di benzene forma 1 formata in ogni fiala, i solidi dai successi cristallini acetone e acetonitrile sono stati combinati per la spettroscopia  $^1\text{H}$  NMR. Lo spettro  $^1\text{H}$  NMR ha mostrato sia l'API che il controione presente, ma erano presenti diversi picchi extra. Nel tentativo di ottenere uno spettro più pulito, i campioni di 2-propanolo e THF sono stati com-

binati e un secondo spettro  $^1\text{H}$  NMR è stato registrato. Sono stati rilevati gli stessi picchi extra, probabilmente corrispondenti a prodotti di degradazione. Lo spettro NMR della forma 2 del solfonato di benzene ha mostrato che il materiale corrisponde al sale solfonato di benzene, senza impurità presenti. Gli spettri per entrambe le forme 1 e 2 hanno mostrato spostamenti e ampliamenti significativi dei picchi, confermando la formazione di sali.

Mentre non c'era abbastanza campione recuperato dagli esperimenti per essere in grado di eseguire qualsiasi analisi termica sul solfonato di benzene forma 1, un esperimento TG/DTA è stato eseguito sul solfonato di benzene forma 2 ottenuto da *terz*-butil-metil etere (**FIG. 33**). Il materiale era anidro, senza perdita di massa prima della degradazione. È stato osservato un forte evento endotermico con inizio a ca.  $161.9^\circ\text{C}$  e picco a ca.  $162.8^\circ\text{C}$ . Questo è stato seguito da un'ampia esotermia che era probabilmente dovuta alla degradazione del sale.

C. Sale dell'acido solfonico del metano (composto 5):

Forma 1

Soluzioni pulite di acido metano solfonico sono state aggiunte alla base libera in tutti i solventi. Nell'etere *terz*-butilmetilico, la precipitazione si è

verificata dopo 15 minuti dall'aggiunta del controione alla base libera. Altri solidi sono stati ottenuti dall'acetato di etile durante la notte e dal THF dopo 5 giorni di raffreddamento a 5°C. L'aggiunta di acqua come antisolvente all'acetone, all'acetonitrile e al 2-propanolo ha portato alla formazione istantanea di solidi. L'analisi XRPD ha identificato una forma di sale di acido solfonico di metano (**FIGG. 34 e 35**).

L'analisi <sup>1</sup>H NMR è stata poi effettuata per confermare la formazione del sale e controllare la stechiometria del sale. Lo spettro mostra sia la presenza di API che il controione presente con spostamenti significativi e l'ampliamento dei picchi, fornendo una chiara prova della formazione del sale.

Un esperimento TG/DTA è stato eseguito anche sul solfonato di metano ottenuto dall'etere *terz*-butilmetilico per esplorare la natura del solido. C'era una perdita di solvente residuo dello 0,4% prima del punto di fusione del composto. La traccia è simile a quella ottenuta per il solfonato di benzene, ma il punto di fusione per il solfonato di metano era significativamente più alto del primo. È stato osservato un forte evento endotermico con inizio a ca. 180.2°C e picco a ca. 181.5°C. Questo è stato seguito da un'ampia esotermia che era probabilmente

dovuta alla degradazione del sale.

D. Sale di acido fumarico (composto 6): Forma 1

L'acido fumarico aveva una bassa solubilità in tutti i solventi testati, quindi non è stato possibile preparare soluzioni da 0,5 M. Altri 200 µL di acqua sono stati aggiunti alle fiale per favorire la dissoluzione del controione. I campioni in acetone, acetonitrile, acetato di etile e 2-propanolo non si sono ancora dissolti, quindi sono stati aggiunti come slurry. I campioni sono stati aggiunti alla base libera in tutti i solventi. Nell'etere *terz*-butilmetilico, la precipitazione si è verificata dopo 15 minuti dall'aggiunta del controione alla base libera. Altri solidi sono stati ottenuti da EtOAc durante la notte e da THF dopo 5 giorni di raffreddamento a 5°C. L'aggiunta di acqua come antisolvente ad acetone, acetonitrile e 2-propanolo ha portato alla formazione istantanea di solidi.

I campioni ottenuti da tutti i solventi tranne l'acetonitrile hanno dato modelli XRPD corrispondenti a quelli della base libera, con alti gradi di orientamento preferito. Durante la notte, il campione in acetonitrile è stato evaporato a secco e la XRPD del solido risultante ha indicato una nuova forma potenziale (**FIGG. 36 e 37**). Per escludere che il nuovo so-

lido non fosse dovuto alla degradazione, è stato effettuato un esperimento di scale-up in acetonitrile utilizzando 50 mg di base libera. Il solido risultante è stato caratterizzato da XRPD che ha confermato la nuova forma.

L'analisi  $^1\text{H}$  NMR ha confermato la formazione del sale e ha chiarito la stechiometria del sale. Lo spettro ha mostrato che erano presenti sia l'API che il controione. Il rapporto API:acido fumarico era di 1 a 0,91. Lo spettro ha mostrato spostamenti significativi dei picchi, fornendo una chiara prova della formazione del sale.

L'esperimento TG/DTA ha mostrato che non c'era perdita di solvente prima del punto di fusione del composto. Sulla traccia DTA c'era un'endotermia molto piccola con inizio a  $80,1^\circ\text{C}$  (picco a  $82,9^\circ\text{C}$ ), corrispondente alla base libera. Un secondo, forte evento endotermico è stato osservato con inizio a ca.  $133,2^\circ\text{C}$  e picco a ca.  $140,2^\circ\text{C}$ .

#### E. Acido citrico

L'acido citrico aveva una bassa solubilità in tutti i solventi testati, quindi non è stato possibile preparare soluzioni da 0,5 M. Altri 200  $\mu\text{L}$  di acqua sono stati aggiunti alle fiale per ottenere la completa dissoluzione del controione. Nell'etere terz-

butilmetilico, la precipitazione si è verificata dopo 3 giorni di lenta evaporazione in seguito all'aggiunta di controioni alla base libera. Altri solidi sono stati ottenuti da acetone e 2-propanolo dopo 5 giorni di raffreddamento a 5°C e da acetonitrile e acetato di etile dopo altri 2 giorni di lenta evaporazione. L'aggiunta di acqua antisolvente al THF non ha prodotto solidi. La maggior parte dei solidi si è cristallizzata come cristalli singoli. Dopo l'analisi XRPD dei cristalli macinati, è stato rivelato che i materiali risultanti mostravano modelli corrispondenti alla base libera pura.

#### F. Acido L-tartarico

L'acido L-tartarico aveva una bassa solubilità in tutti i solventi testati, quindi non è stato possibile preparare soluzioni da 0,5 M. Altri 200 µL di acqua sono stati aggiunti alle fiale per ottenere la completa dissoluzione del controione. Nell'etere *terz*-butilmetilico, la precipitazione si è verificata dopo 3 giorni di lenta evaporazione in seguito all'aggiunta di controioni alla base libera. Altri solidi sono stati ottenuti da 2-propanolo dopo 5 giorni di raffreddamento a 5°C e da acetone e acetonitrile e dopo altri 2 giorni di lenta evaporazione. L'aggiunta di acqua come antisolvente all'acetato di

etile e al THF ha prodotto solidi in entrambi i casi. La maggior parte dei solidi si è cristallizzata come cristalli singoli. Dopo l'analisi XRPD, è stato rivelato che i materiali risultanti hanno mostrato modelli corrispondenti alla base libera o a una miscela di base libera e controione.

#### G. Acido ippurico

L'acido ippurico aveva una bassa solubilità in tutti i solventi testati, quindi non è stato possibile preparare soluzioni da 0,5 M. Altri 200 µL di acqua sono stati aggiunti alle fiale per ottenere la completa dissoluzione del controione. I campioni in acetone, acetonitrile, acetato di etile e 2-propanolo non si sono ancora dissolti, quindi sono stati aggiunti come slurry. In acetonitrile, 2-propanolo ed etere *terz-butilmetilico*, i solidi sono precipitati durante la notte dopo l'aggiunta di controioni alla base libera. Altri solidi sono stati ottenuti da acetone, acetato di etile e THF dopo 3 giorni di lenta evaporazione. Dopo l'analisi XRPD, è stato rivelato che i materiali risultanti hanno mostrato modelli corrispondenti alla base libera, al controione o a una miscela di base libera e controione.

#### H. Schermo salino secondario:

Dopo lo screening primario, due sali sono stati sca-

lati: il sale di metano sulfonato (o mesilato) (composto 5) e il sale di fumarato (composto 6).

**Sale mesilato (composto 5)**

300 mg di composto 1 sono stati pesati in una fiala per scintillazione di vetro da 20 mL. Il solido è stato completamente sciolto in etere *terz-butilmetilico* (6,0 mL) a 40°C. Alla soluzione di base libera è stato aggiunto 1,0 equivalente di acido solfonico metano puro (38,4 µL). La precipitazione è stata osservata entro pochi minuti dall'aggiunta. La miscela è stata agitata a 40°C per 1 ora e poi raffreddata a temperatura ambiente. Il solido risultante è stato isolato per centrifugazione (Crop 1) e il restante slurry della fiala è stato lasciato evaporare lentamente. Questo ha prodotto più solido (Crop 2). Entrambi i raccolti sono stati essiccati in un essiccatore per 3 ore e analizzati separatamente tramite XRPD e HPLC. Secondo l'analisi XRPD, le colture 1 e 2 corrispondevano entrambe alla stessa forma e avevano livelli simili di cristallinità. Inoltre, l'analisi XRPD ha confermato che il sale mesilato ottenuto dallo schermo secondario corrispondeva alla forma ottenuta nello schermo primario. La resa combinata del raccolto è stata dell'85,3%. Il raccolto 1 è stato utilizzato per la caratterizzazione completa del sa-

le.

Il modello XRPD del mesilato ha confermato la nuova forma **(FIG. 38)**.

L'analisi  $^1\text{H}$  NMR è stata effettuata per confermare la formazione del sale e controllare la stechiometria del sale. Lo spettro mostra sia la presenza di API che il controione presente con spostamenti significativi e l'ampliamento dei picchi, fornendo una chiara prova della formazione del sale **(FIG. 39)**.

L'analisi HPLC ha mostrato che la coltura 1 aveva una purezza del 99,97%. I livelli di purezza erano del 99,98% dopo 7 giorni di esposizione a 40°C/75% RH; 99,97% dopo 7 giorni di esposizione a 80°C, e 99,95% dopo 7 giorni di esposizione a condizioni ambientali - i cambiamenti non sono stati ritenuti significativi. La purezza di Crop 2 era del 99,96%.

La TG/DTA di Crop 1 ha mostrato una perdita di peso dello 0,3% prima della fusione. C'era una singola endoterma acuta con inizio a 178,6°C e picco a 181,3°C, seguita da un'esoterma che corrispondeva alla degradazione del campione **(FIG. 40)**.

Gli studi DSC del sale sono stati coerenti con la TGA, confermando la presenza di un'endoterma acuta con un inizio a 179,0°C (picco a 181,8°C). Inoltre, c'era una piccola endoterma con inizio a 77,0°C (pic-

co a 79,4°C), corrispondente alla fusione della base libera (**FIG. 41**).

Gli studi GVS mostrano che il materiale era moderatamente igroscopico con un aumento graduale della massa con l'umidità relativa. L'assorbimento del peso è stato del 2,8% fino al 70% di umidità e del 3,5% fino al 90% di umidità senza isteresi tra il ciclo di assorbimento e quello di desorbimento. L'analisi XRPD del materiale post-GVS ha mostrato che il campione ha mantenuto la sua forma e cristallinità.

#### **Sale di fumarato (composto 6), forma 1**

300 mg di composto 1 sono stati pesati in una fiala per scintillazione di vetro da 20 mL. Il solido è stato sciolto completamente in MeCN (1,5 mL) a 40°C. 1.05 equivalenti di acido fumarico (72,06 mg) sono stati pesati in un'altra fiala e il solido è stato completamente sciolto in EtOH (2,4 mL) a 40°C. La soluzione di acido fumarico è stata aggiunta alla soluzione di base libera e la miscela è stata agitata a 40°C per 1 ora. La miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente e la soluzione è stata sottoposta a una lenta evaporazione per 2 giorni. Successivamente, la fiala è stata conservata a 5°C per altri 3 giorni per favorire la precipitazione. Il solido risultante è stato isolato per centrifugazione (Crop 1) e l'ac-

qua madre risultante è stata lasciata evaporare lentamente. Questo ha prodotto più solido (Crop 2). Entrambi i raccolti sono stati essiccati in un essiccatore per 3 ore e analizzati mediante XRPD e HPLC.

La coltura 1 è stata utilizzata per la caratterizzazione completa del sale. La stessa forma è stata ottenuta da entrambe le colture con livelli simili di cristallinità.

Il modello XRPD del sale di fumarato ha confermato la nuova forma **(FIG. 42)**.

L'analisi HPLC ha mostrato che il sale di fumarato Crop 1 aveva una purezza di >99,9%. La purezza è rimasta al 99,9% dopo 7 giorni di esposizione a 40°C/75% RH, 80°C e condizioni ambientali. I cambiamenti non sono ritenuti significativi.

Lo spettro <sup>1</sup>H NMR ha mostrato che il materiale corrisponde al sale di fumarato **(FIG. 43)**.

La TG/DTA del sale di fumarato Crop 1 non ha mostrato alcuna perdita di peso prima della fusione. C'è una singola endotermia acuta con inizio a 128,1°C e picco a 133,4°C. Nessuna endoterma corrispondente alla base libera è stata vista sul materiale in scala **(FIG. 44)**.

Gli studi DSC del sale sono stati coerenti con la TGA, confermando la presenza di un'endotermia acuta

con un inizio a 126,4°C e un picco a 132,1°C (**FIG. 45**).

Gli studi GVS mostrano che il materiale non è igroscopico con un leggerissimo aumento della massa sopra il 50% di umidità relativa. L'assorbimento del peso è dello 0,11% fino al 90% di umidità. L'analisi XRPD del materiale post-GVS ha mostrato che il campione mantiene la sua forma e cristallinità.

**Sale di fumarato (composto 6) schermo polimorfo, forme 2 e 3**

In uno screening del polimorfo di Composto 6, sono state identificate due ulteriori forme cristalline di Composto 6. Il composto 6, forma 2, è stato isolato da uno slurry acetone/acqua 95/5 e il composto 6, forma 3, è stato isolato da una miscela diossano/acqua 80/20. Il composto 6, forma 1 era la forma termodinamicamente più stabile dei tre polimorfi del composto 6.

RIVENDICAZIONI

1. Forma cristallina di sale fumarato di 1,1,1,3,3,3-esafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il) -4-(trifluorometil)benzil)piperazin-1-carbossilato avente un modello di diffrazione della polvere di raggi X (XRPD) con picchi caratteristici a

13,6° 2-Theta, 14,1° 2-Theta, 14,3° 2-Theta, 20,0° 2-Theta e 21,9° 2-Theta.

2. Una composizione farmaceutica comprendente la forma cristallina secondo la rivendicazione 1 e almeno un ingrediente inattivo selezionato dai trasportatori, diluenti ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

3. La forma cristallina secondo la rivendicazione 1, per l'uso nel trattamento della sclerosi multipla.

4. La forma cristallina secondo la rivendicazione 1, per l'uso nel trattamento della sclerosi multipla secondo la rivendicazione 3, in cui il trattamento è per il dolore o la spasticità associati alla sclerosi multipla.

---

Per traduzione conforme al testo originale

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

Didascalia delle figure:

**FIGG. 1, 5, 9, 17, 28, 30, 31, 38, 42, 46, 49**

Posizione [Theta]

**FIGG. 2, 3, 10, 11, 18, 19, 26, 27, 33, 40, 41, 44,  
45, 48, 51, 52**

Temperatura Celsius

**FIGG. 4, 13, 20, 53**

Cambio peso; Umidità relativa; Assorbimento; Desorbimento.

**FIGG. 6, 29**

Trasmittanza; Numero d'onda.

**FIGG. 7, 15, 22**

Spostamento chimico.

**FIG. 8**

Picco; Tipo; Nome; Area; Simmetria; Quantità.

**FIG. 12**

Posizione [Theta]; ... a ...

**FIGG. 14, 21**

Posizione [Theta]; Post analisi.

**FIGG. 16, 23**

Picco; Tipo; Nome; Area; Simmetria.

**FIG. 24A**

Posizione [Theta]; Acetone; Acetone:acqua; Acetonitrile; Anisolo; Diclorometano; Etere diisopropilico.

**FIG. 24B**

Posizione [Theta]; diossano; Etanolo; Acetato di etile; Acetato di isopropile; Metanolo; Metanolo:acqua.

**FIG. 24C**

Posizione [Theta]; Metiletil chetone; Metil isobutil chetone; propanolo; propanolo:acqua; *Terz*-butilmetil etere; Tetraidrofurano.

**FIG. 24D**

Posizione [Theta]; Toluene; Acqua; etochietanolo; metil tetraidrofurano; Alcol *terz*-amilico.

**FIG. 25**

Posizione [Theta]; Acetone; Diclorometano; Etanolo; Etil acetato; propanolo; *Terz*-butilmetil etere; Tetraidrofurano.

**FIG. 32**

Posizione [Theta]; Forma.

**FIG. 34**

Base libera; Etil-acetato; Posizione (rame).

**FIG. 35**

Base libera; Acetone; Acetonitrile; propanolo; Posizione (rame).

**FIG. 36**

Base libera; Acetone; Acetonitrile; Acido fumarico; Posizione (rame).

**FIG. 37**

Base libera; propanolo; Acido fumarico; Posizione  
(rame).

**FIG. 39, 43, 47, 50, 56**

Intensità normalizzata; Spostamento chimico.

**FIG. 54**

Cambio peso; Umidità relativa.

**FIG. 55**

Posizione (rame).

**FIG. 57**

Picco; Tipo; Nome; Area; Altezza; Simmetria.

FIGURE 1

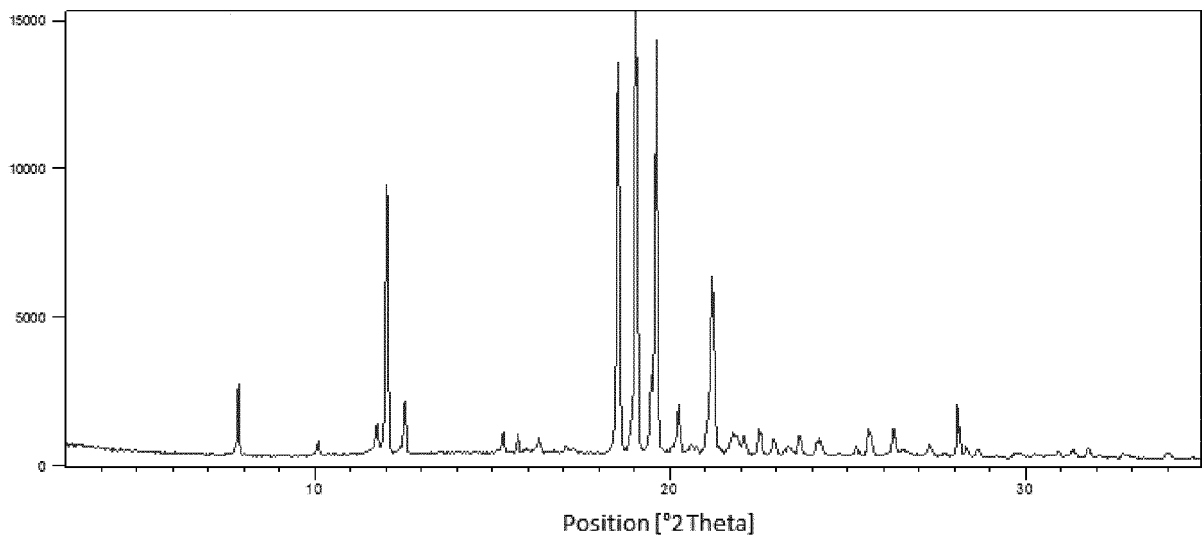


FIGURE 2

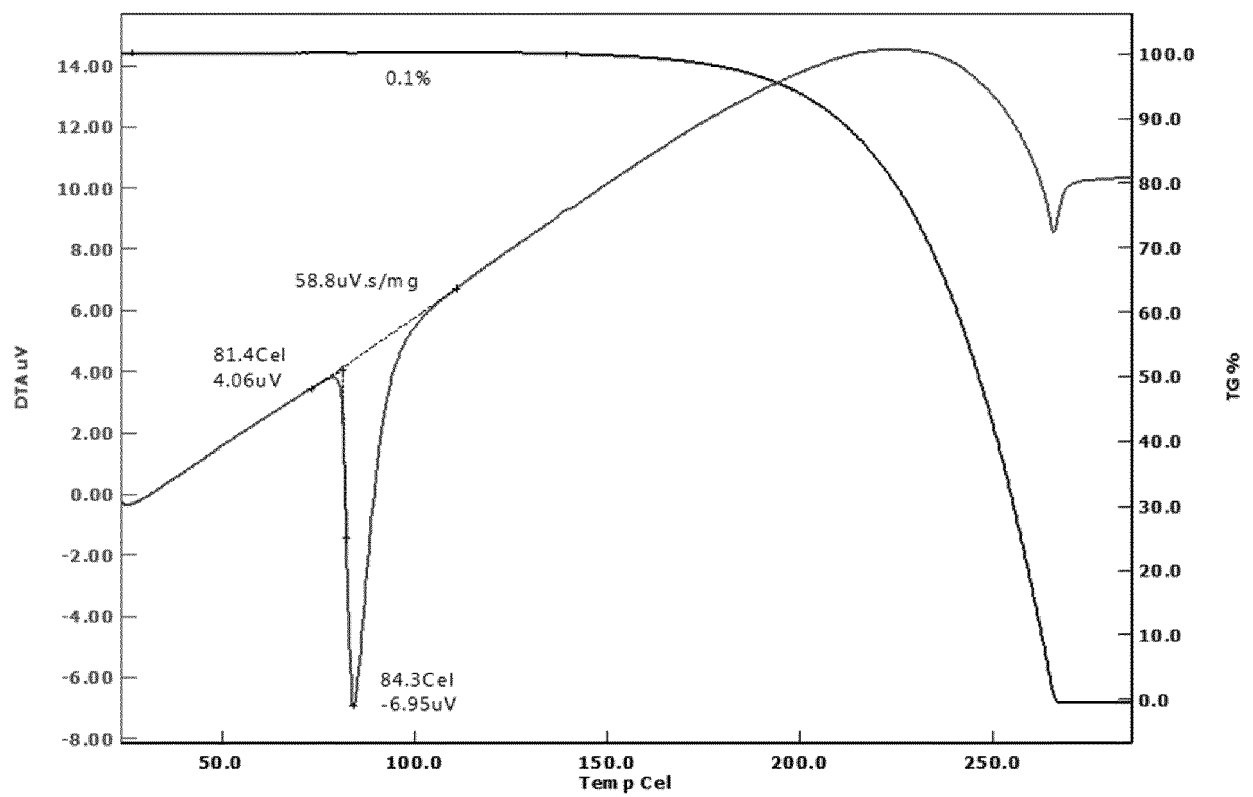


FIGURE 3

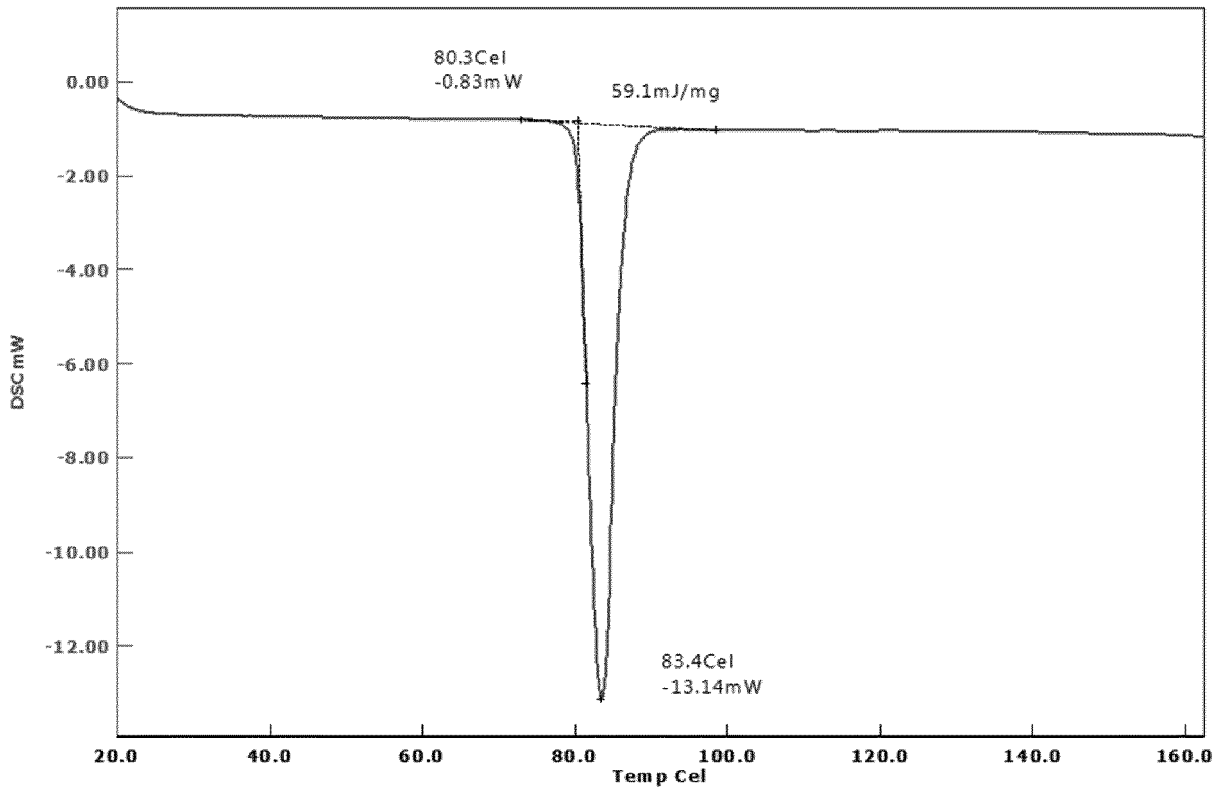


FIGURE 4

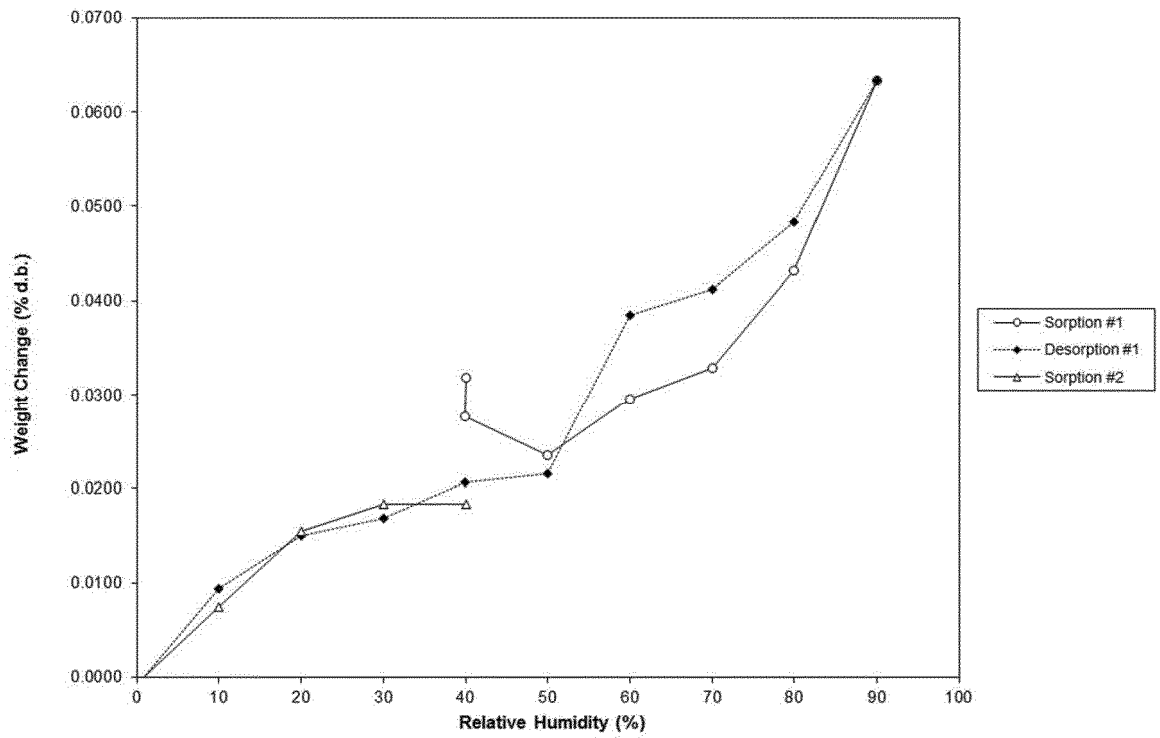


FIGURE 5

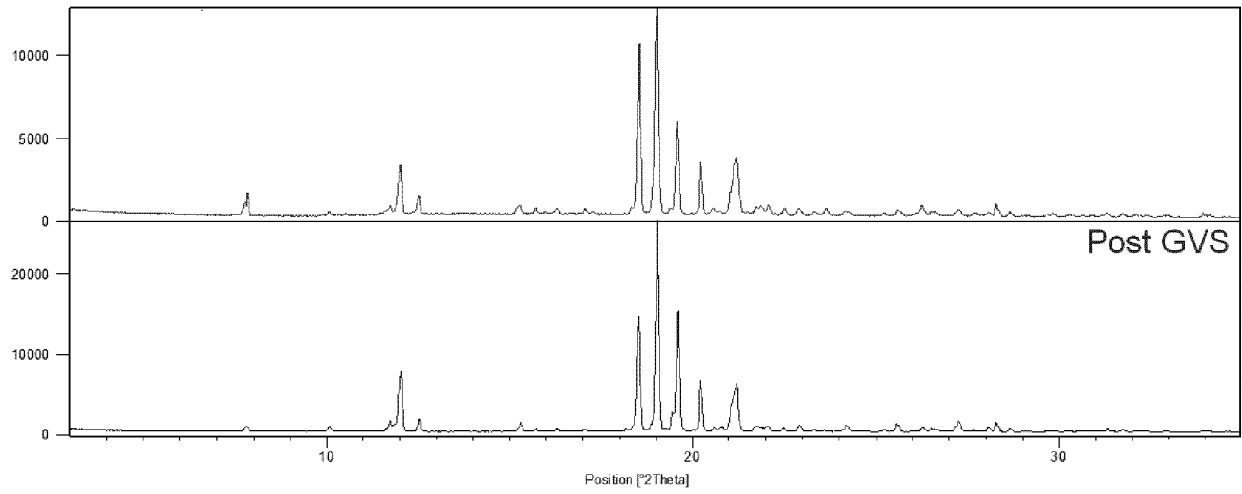


FIGURE 6

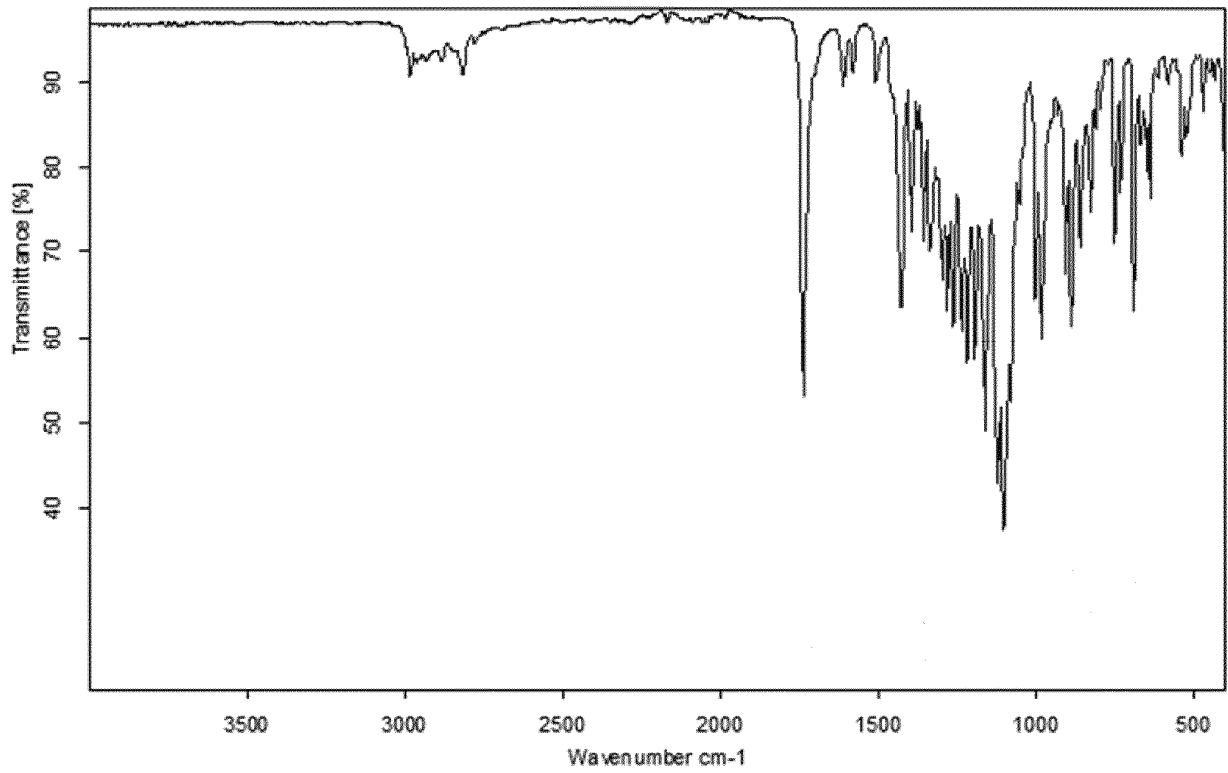


FIGURE 7

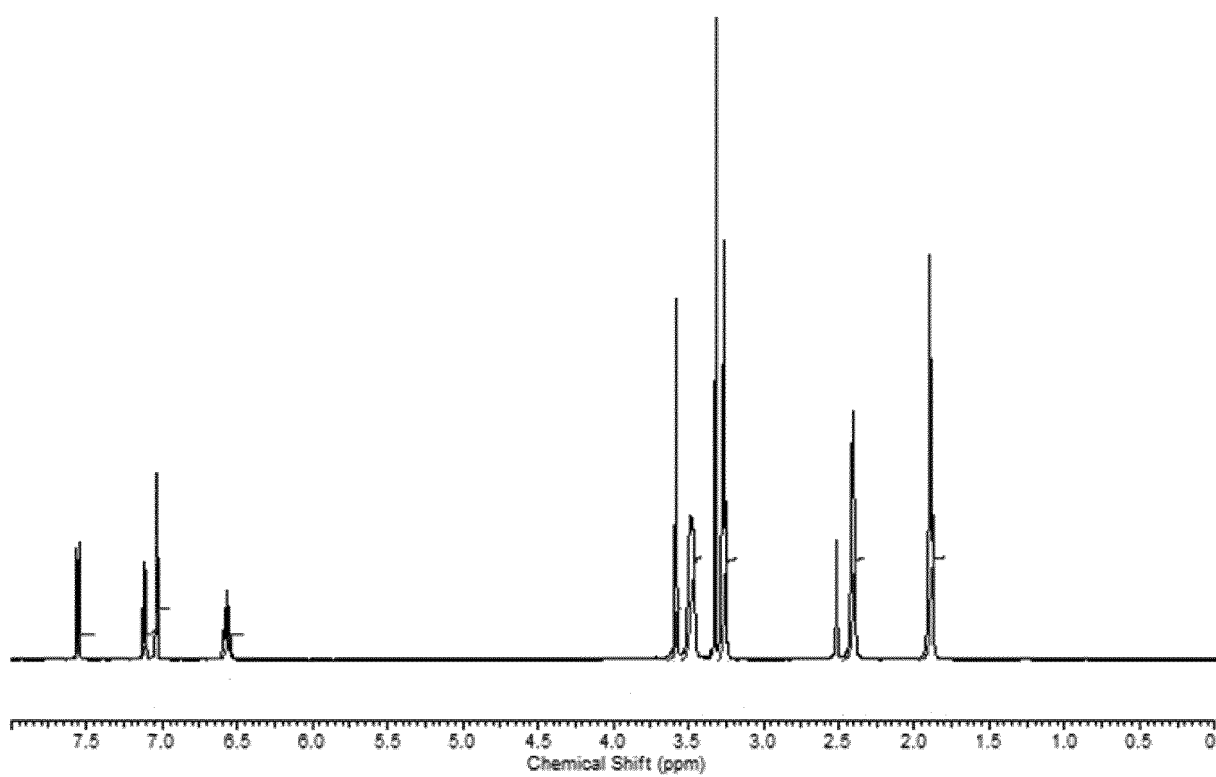
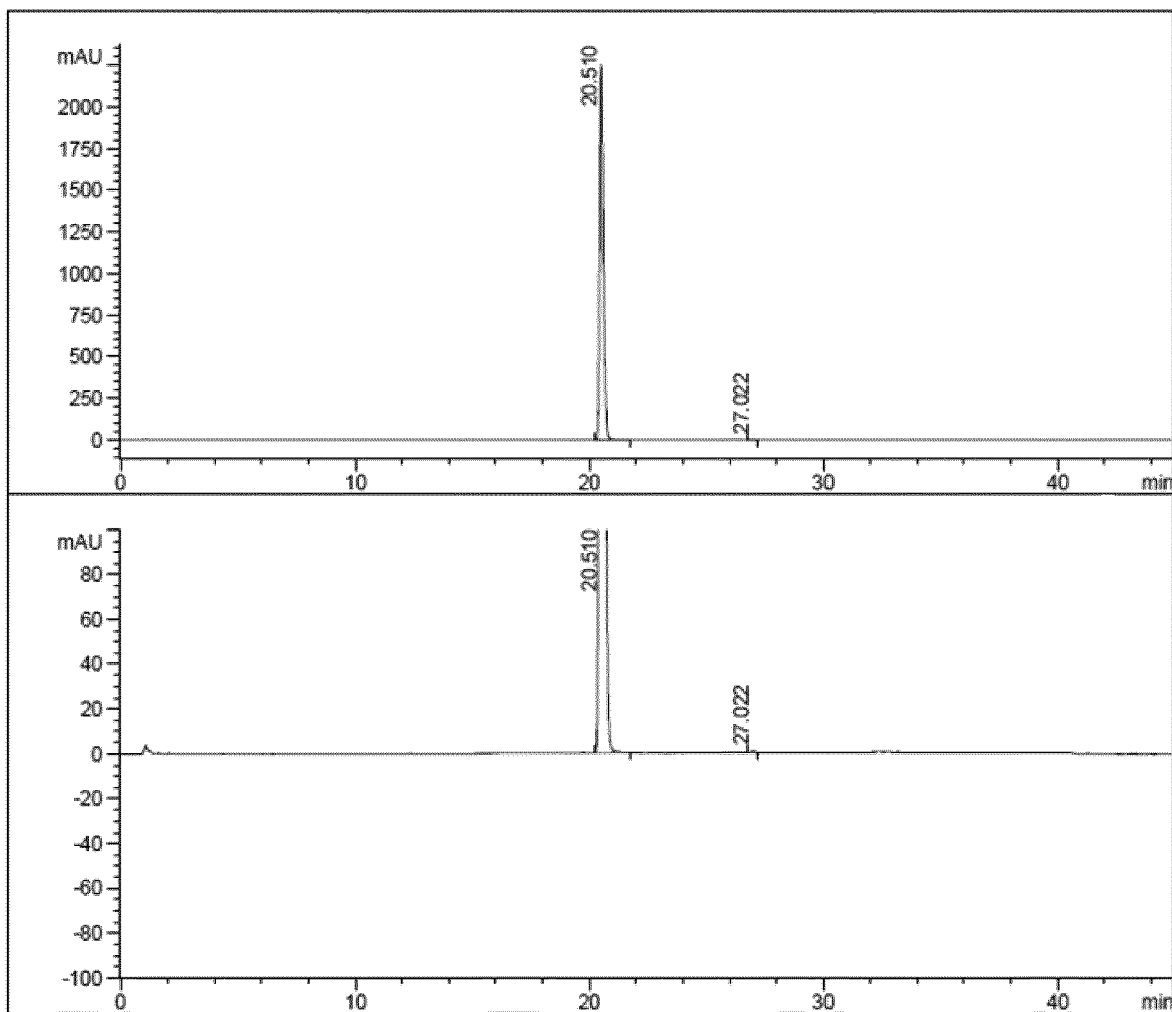


FIGURE 8



Peak #	RT [min]	Type	Name	Area	Area %	Symmetr	Amount
1	20.510	MM		2.54273e4	99.972	0.607	0.000
2	27.022	MM		7.07687	0.028	1.111	0.000

FIGURE 9

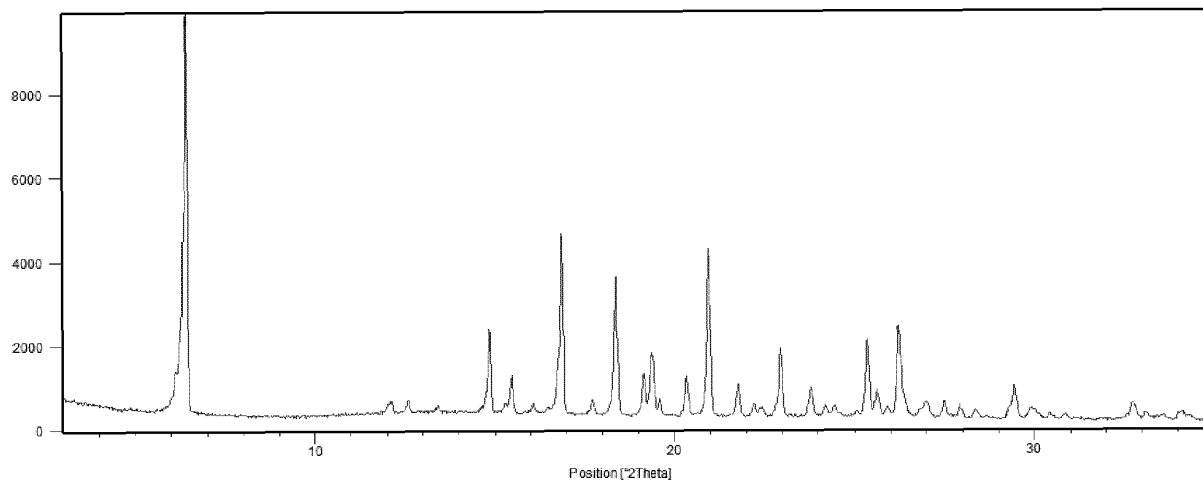


FIGURE 10

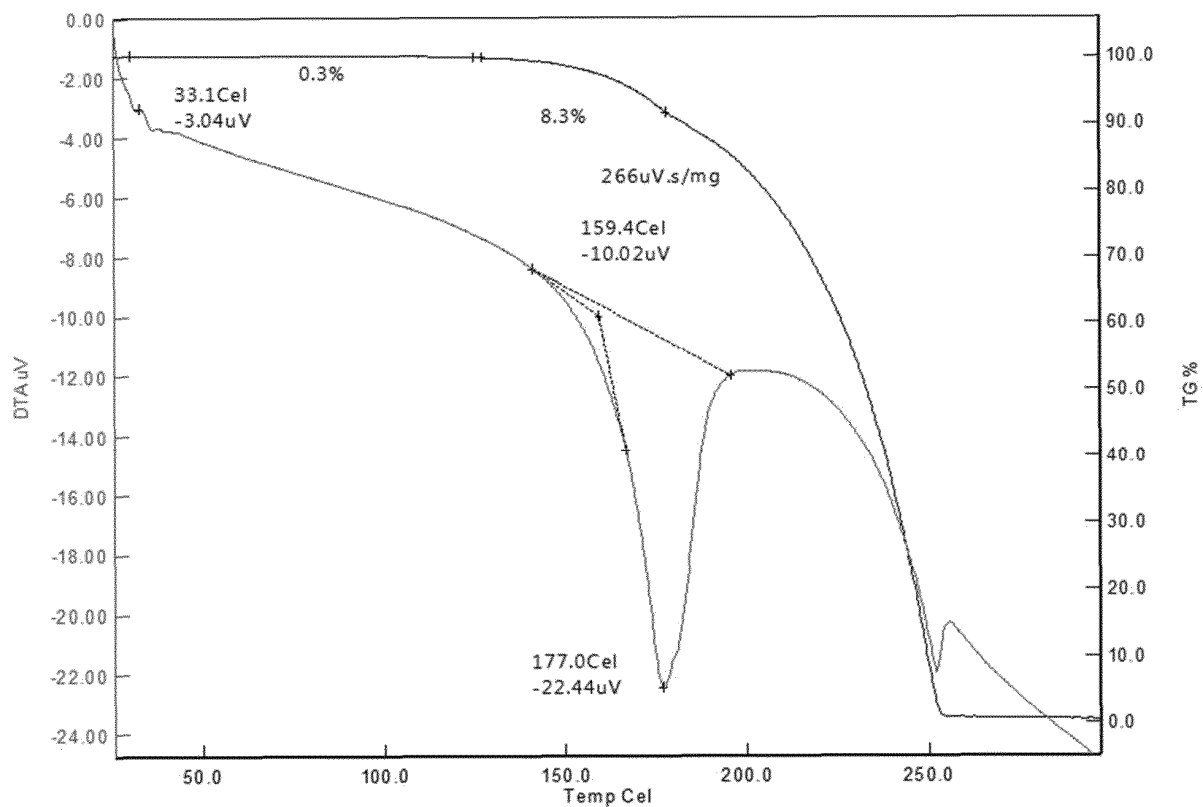


FIGURE 11

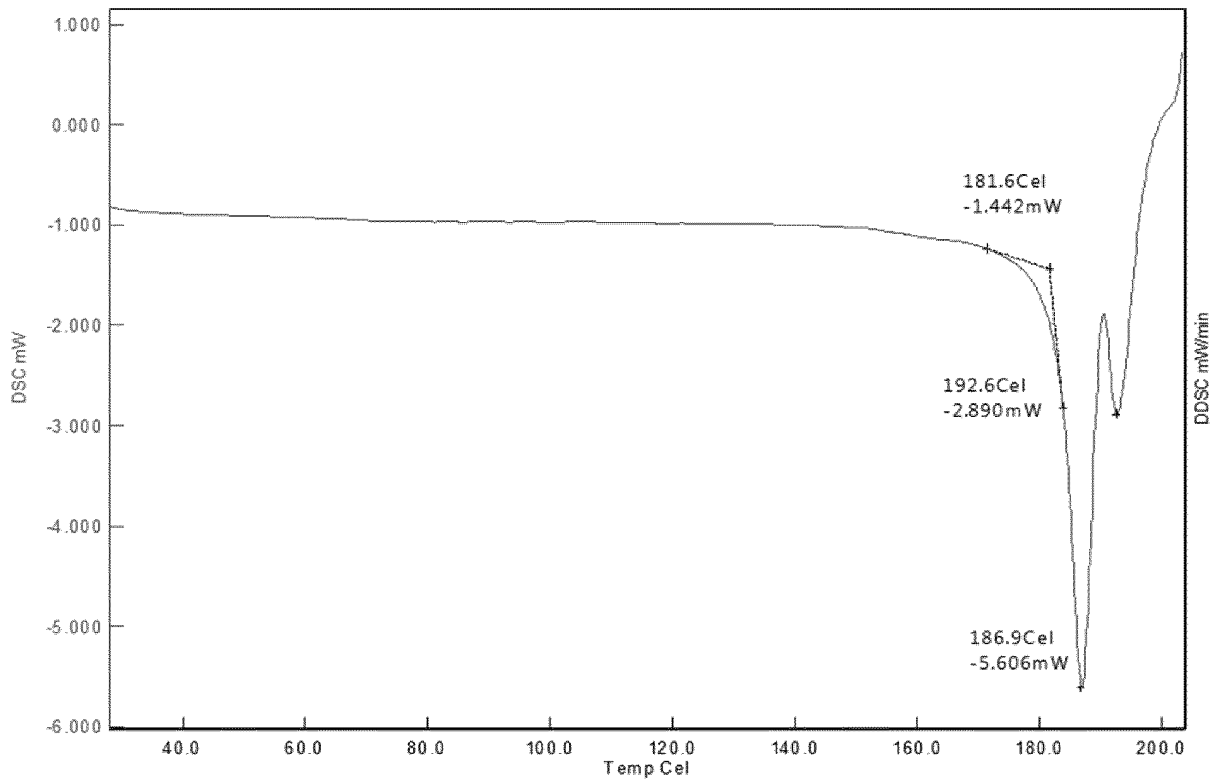


FIGURE 12

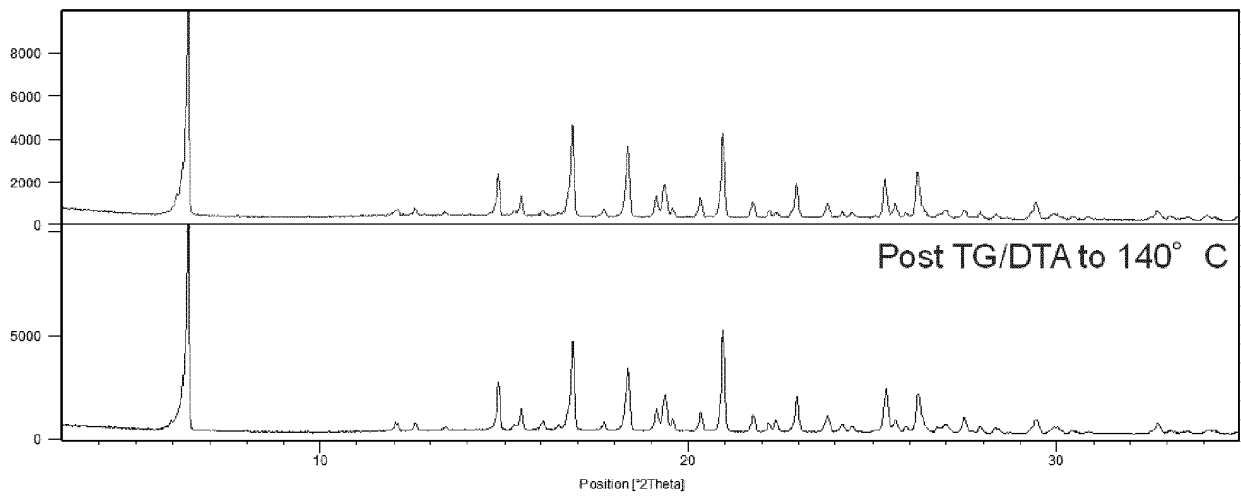


FIGURE 13

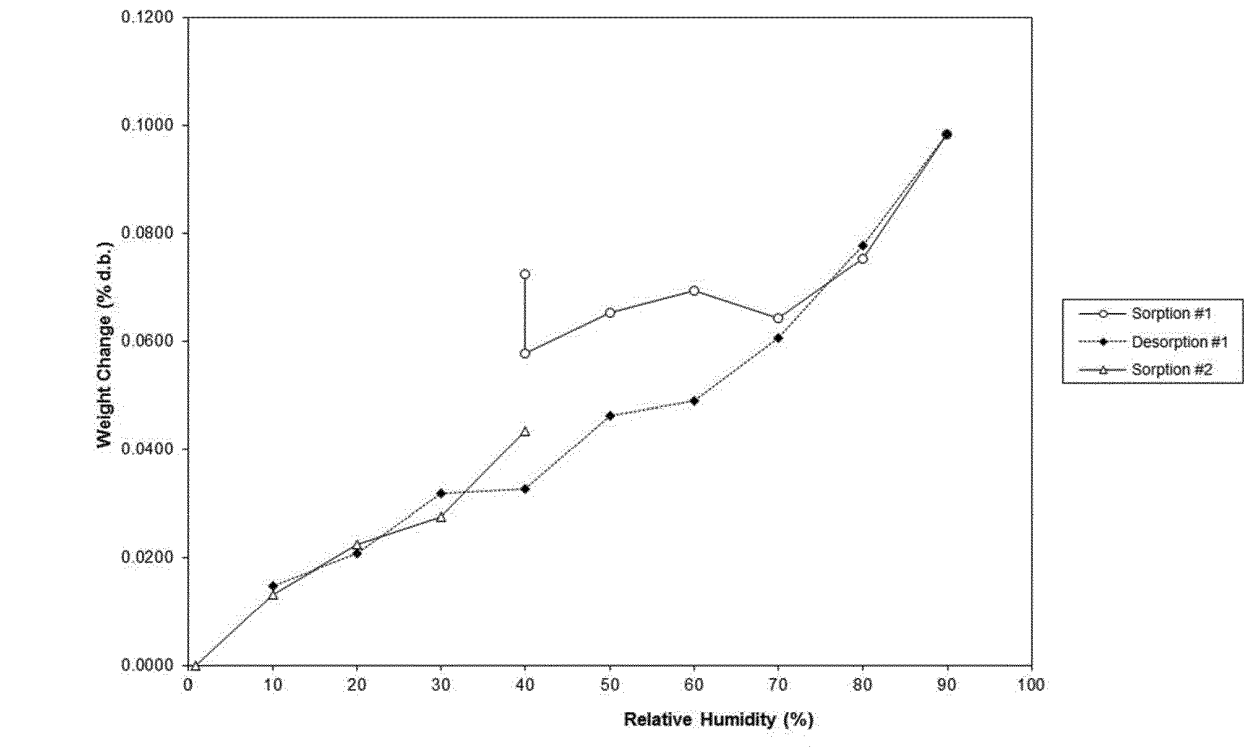


FIGURE 14

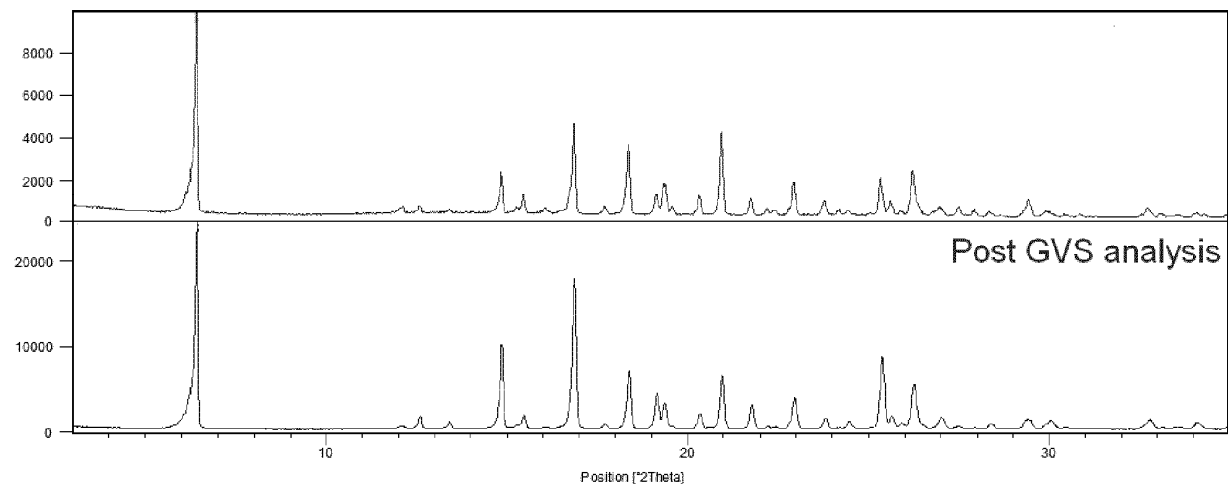


FIGURE 15

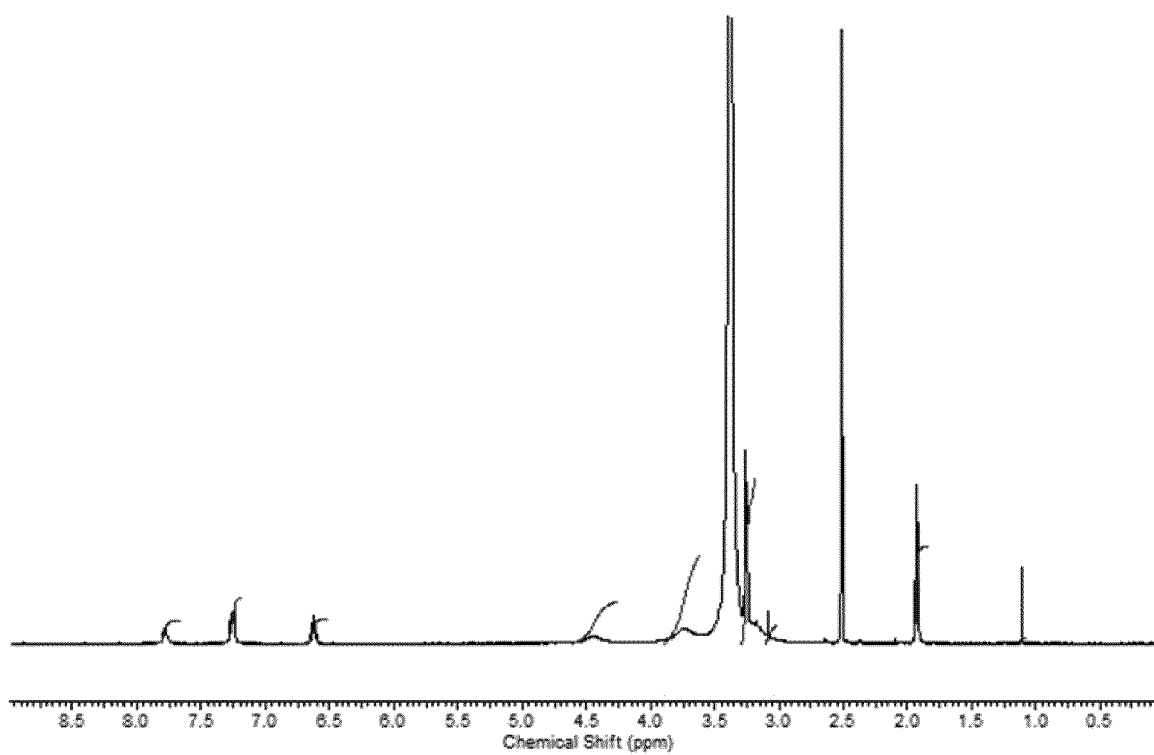
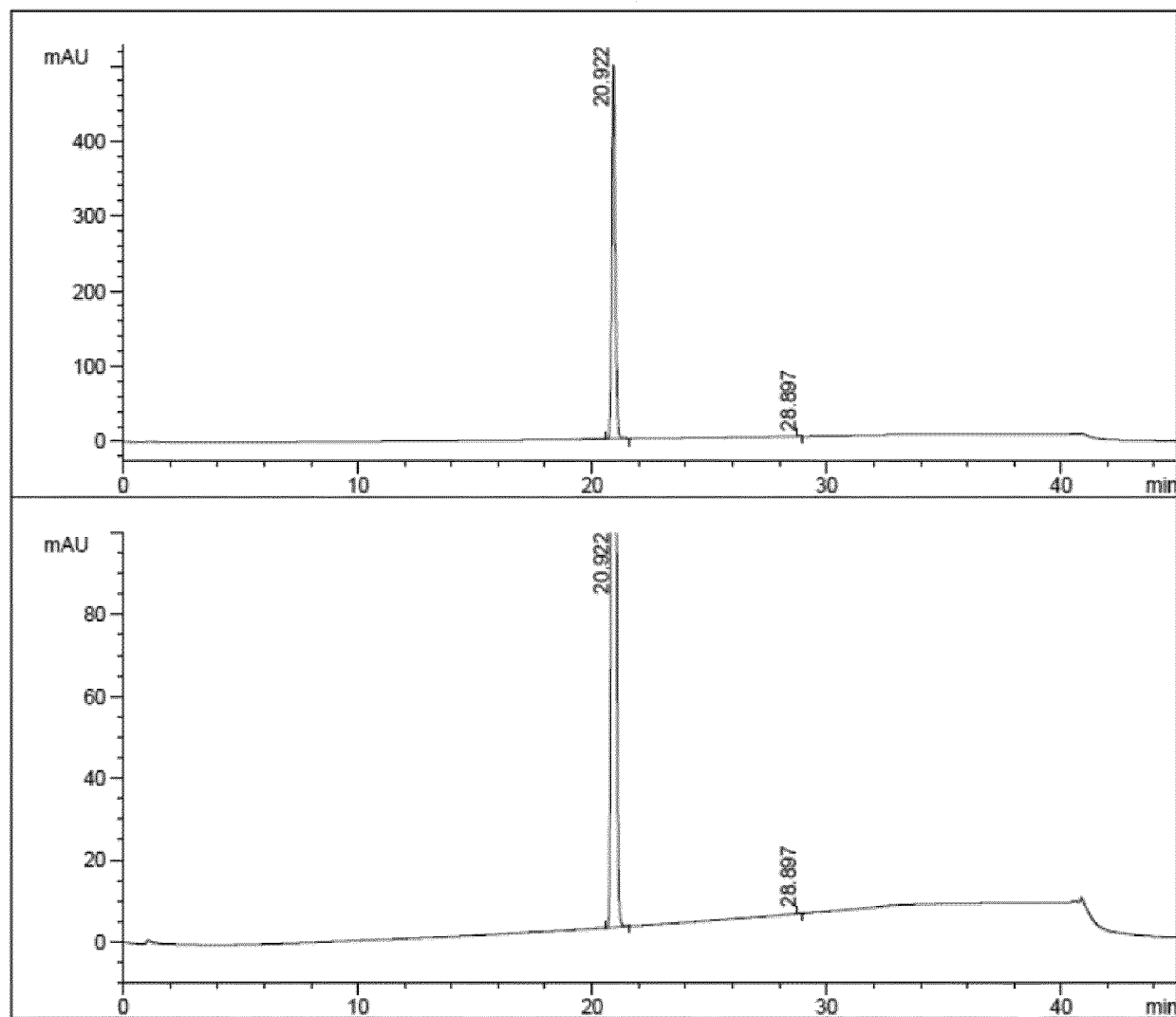


FIGURE 16



Peak #	RT [min]	Type	Name	Area	Area %	Symmetr
1	20.922	MM		5219.95752	99.987	0.841
2	28.897	MM		0.66312	0.013	3.409

FIGURE 17

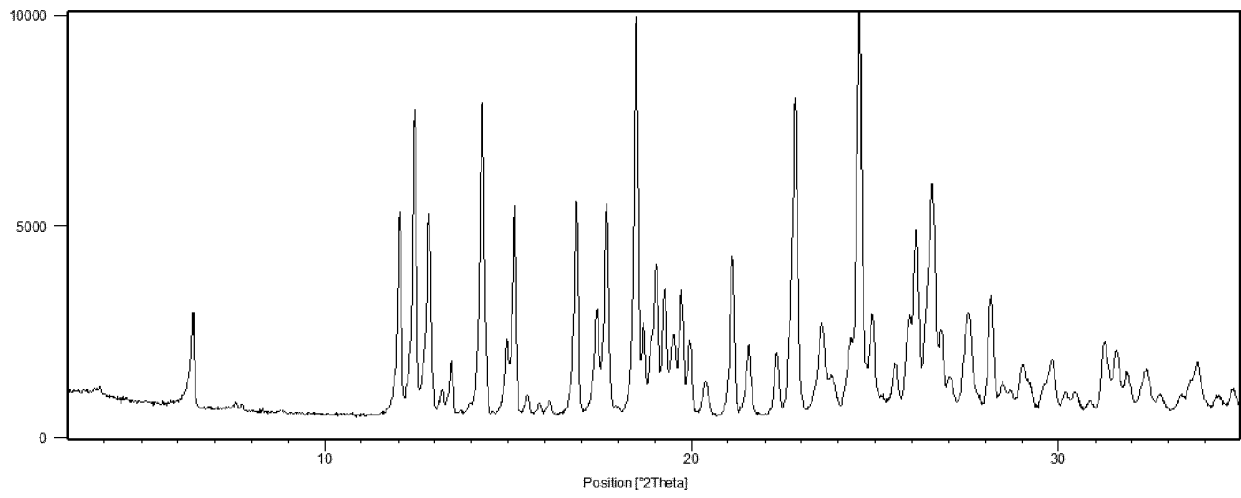


FIGURE 18

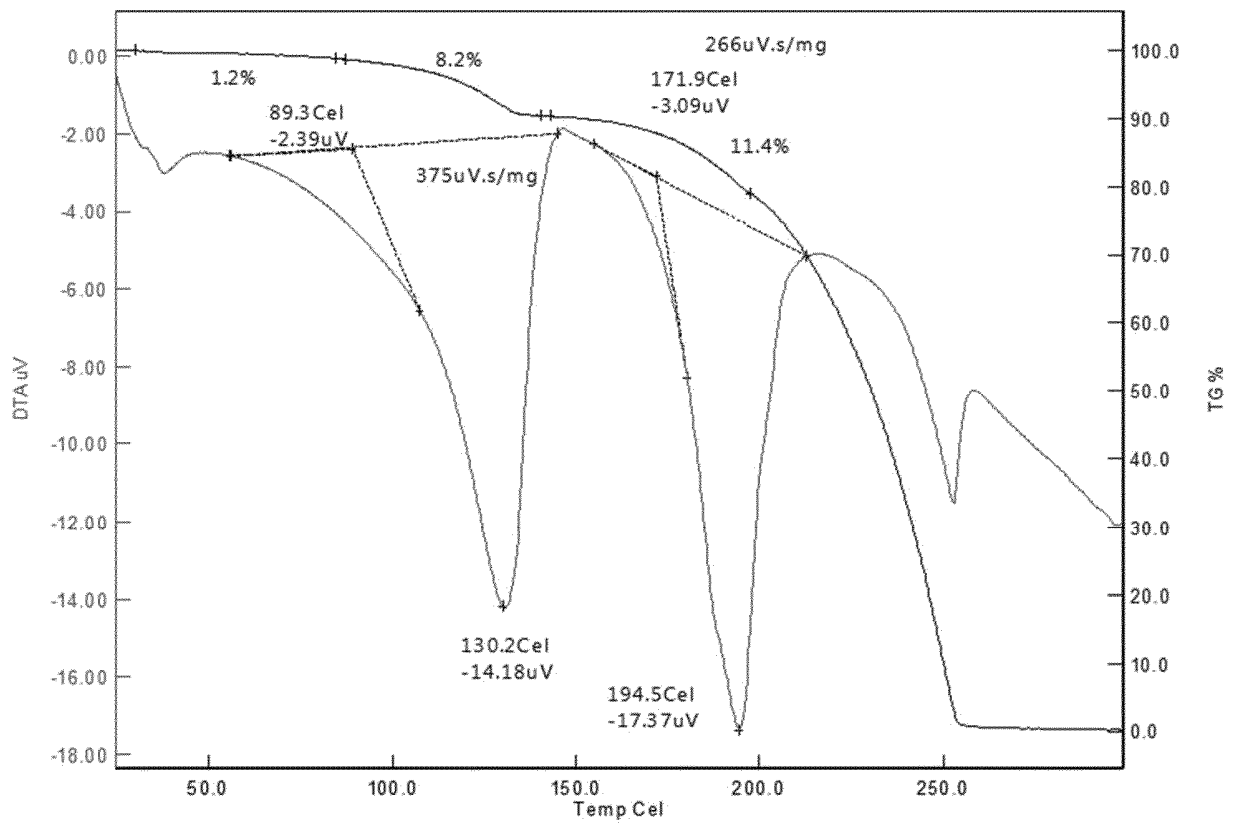


FIGURE 19

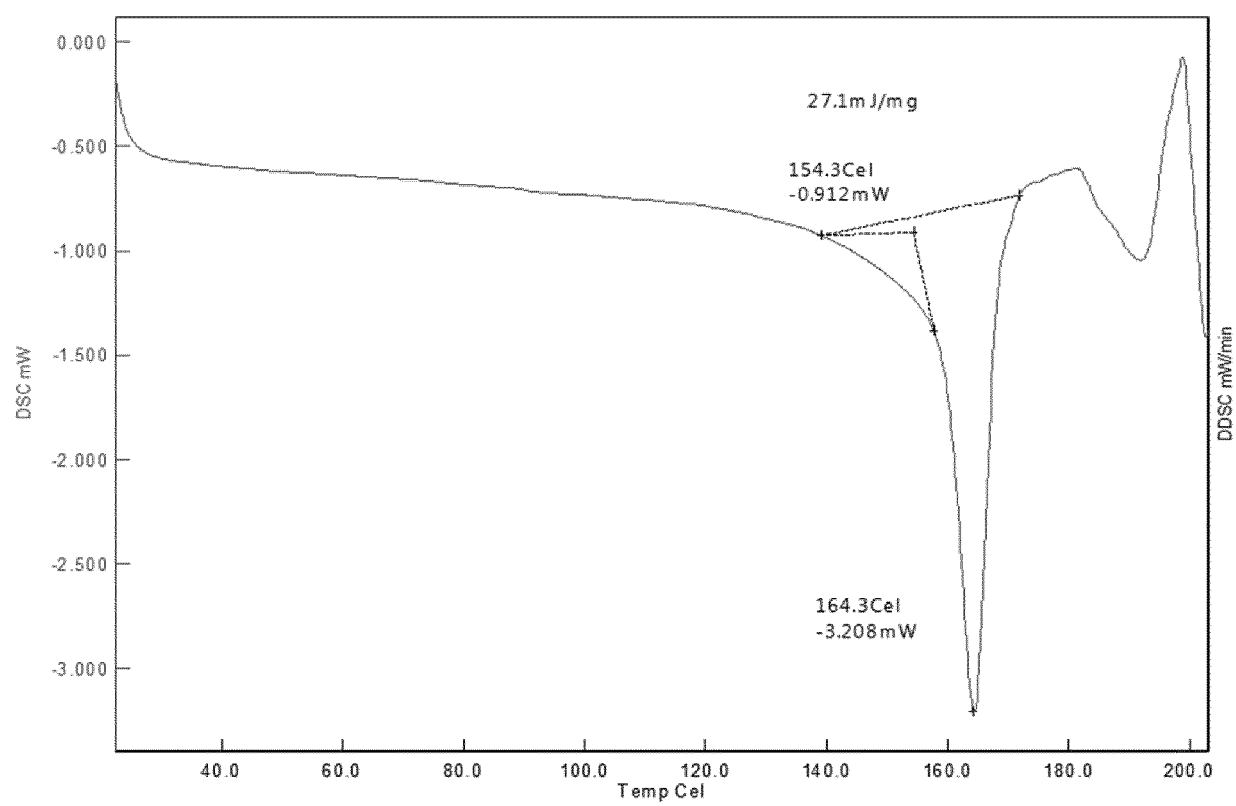


FIGURE 20

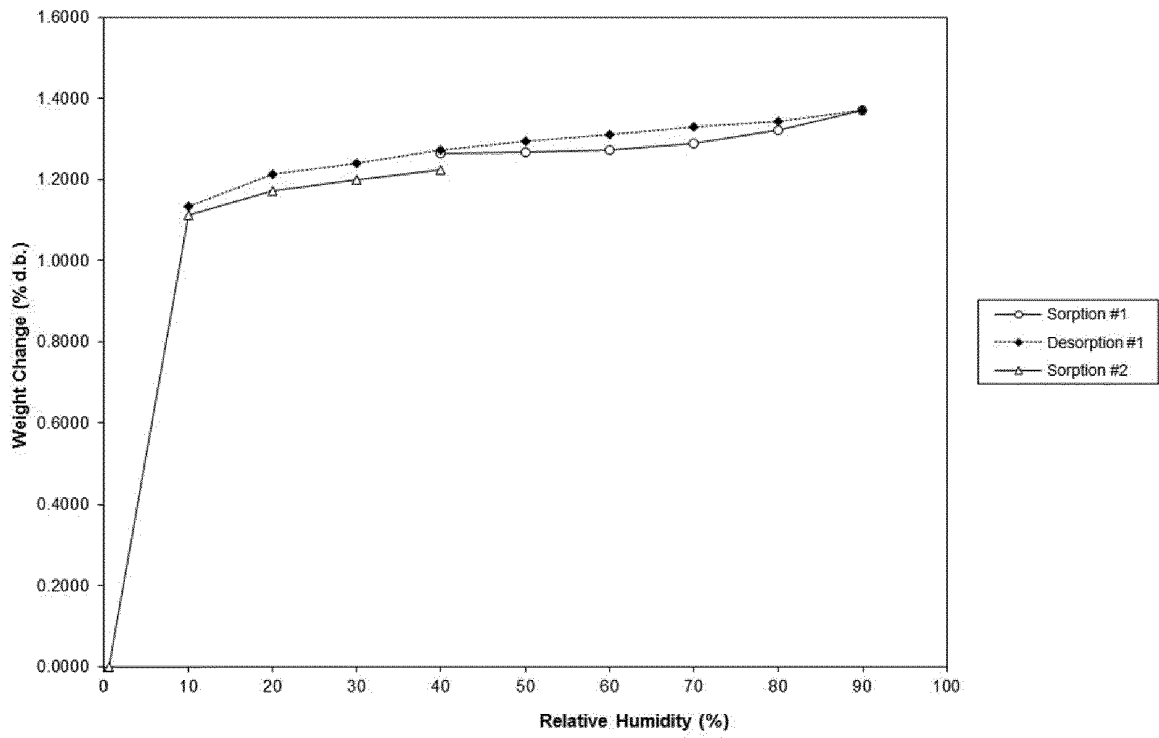


FIGURE 21

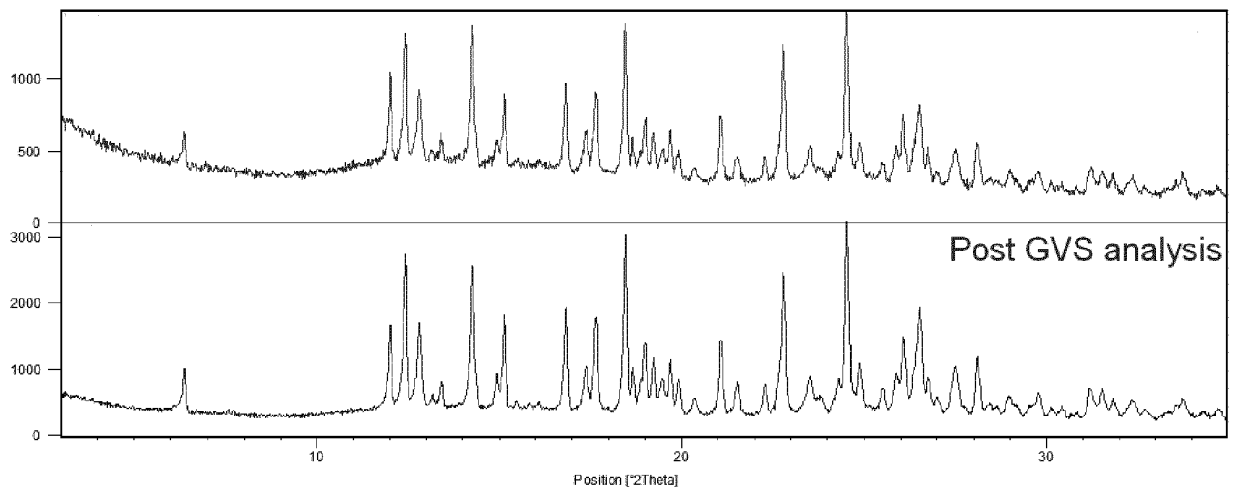


FIGURE 22

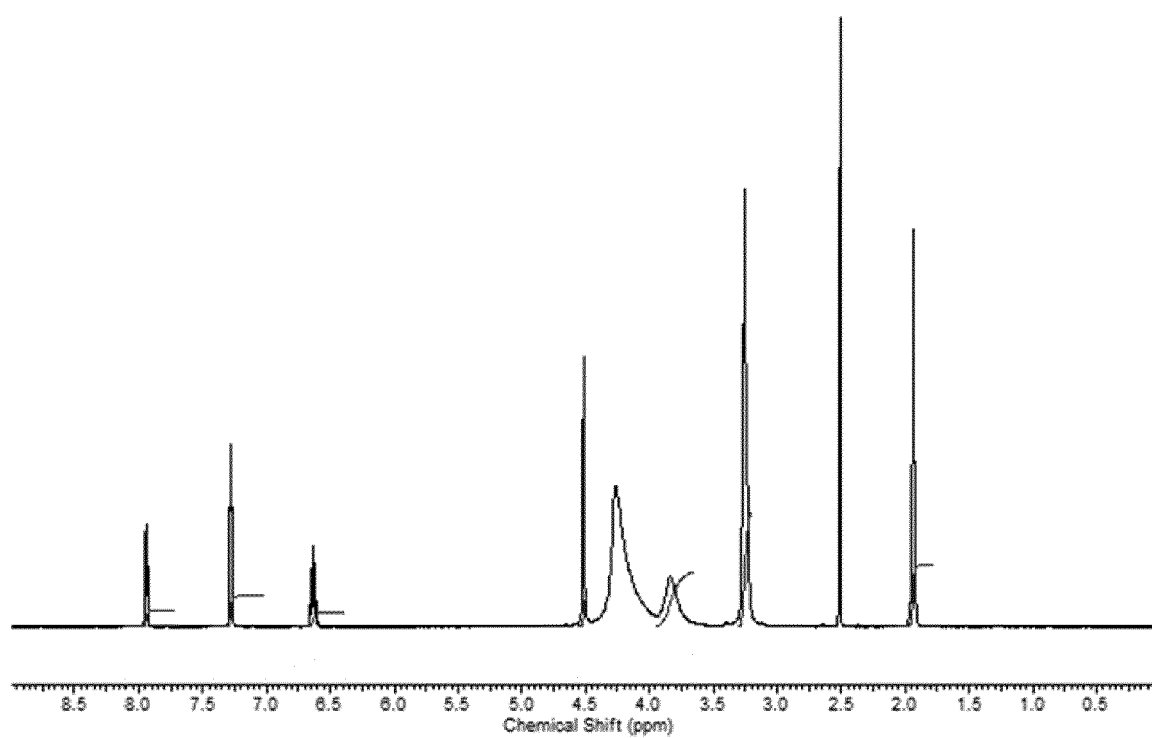
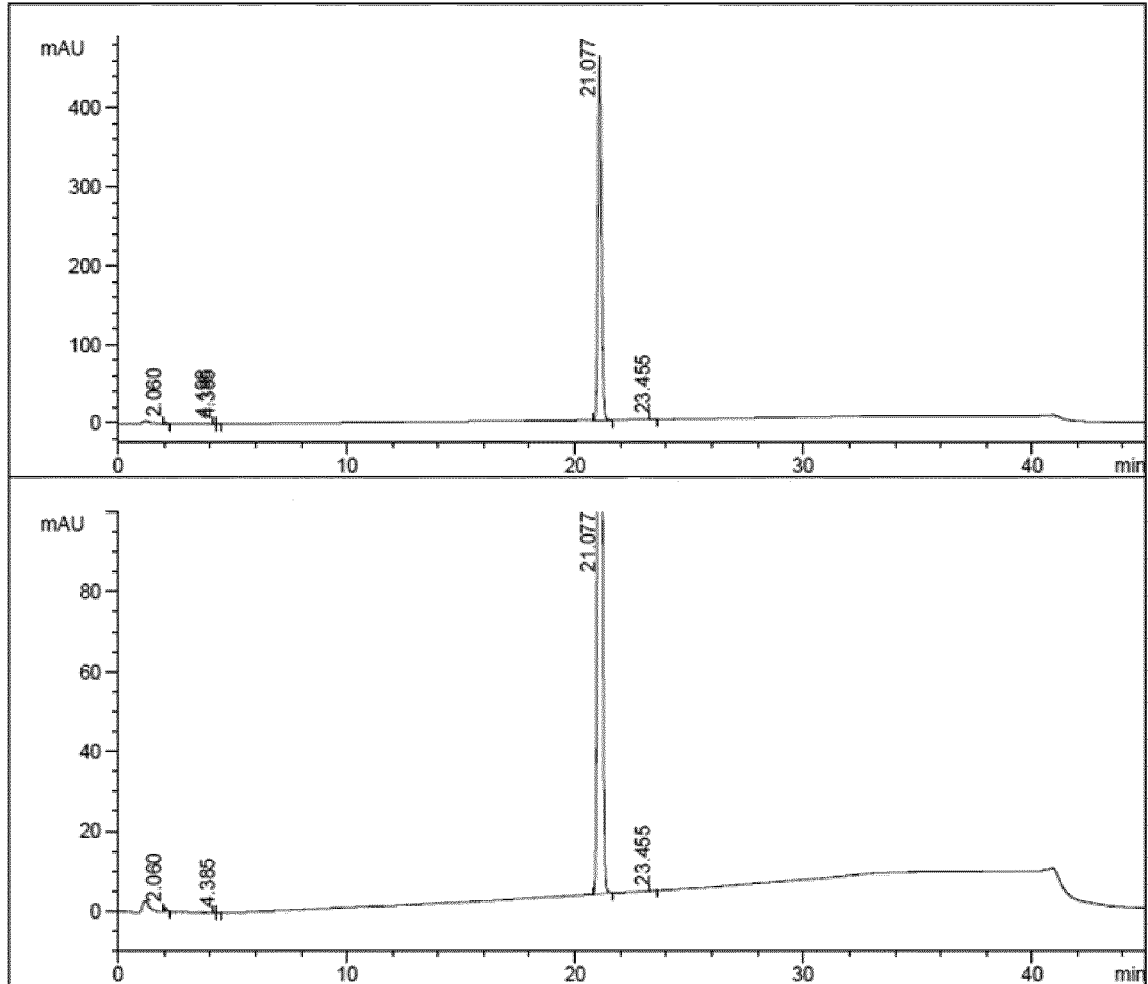


FIGURE 23



Peak #	RT [min]	Type	Name	Area	Area %	Symmetr
1	2.060	MM		6.16981	0.123	0.555
2	4.198	MF		0.61135	0.012	1.118
3	4.385	FM		0.50183	0.010	0.883
4	21.077	MM		5027.39746	99.829	0.830
5	23.455	MM		1.34718	0.027	1.303

FIGURE 24A

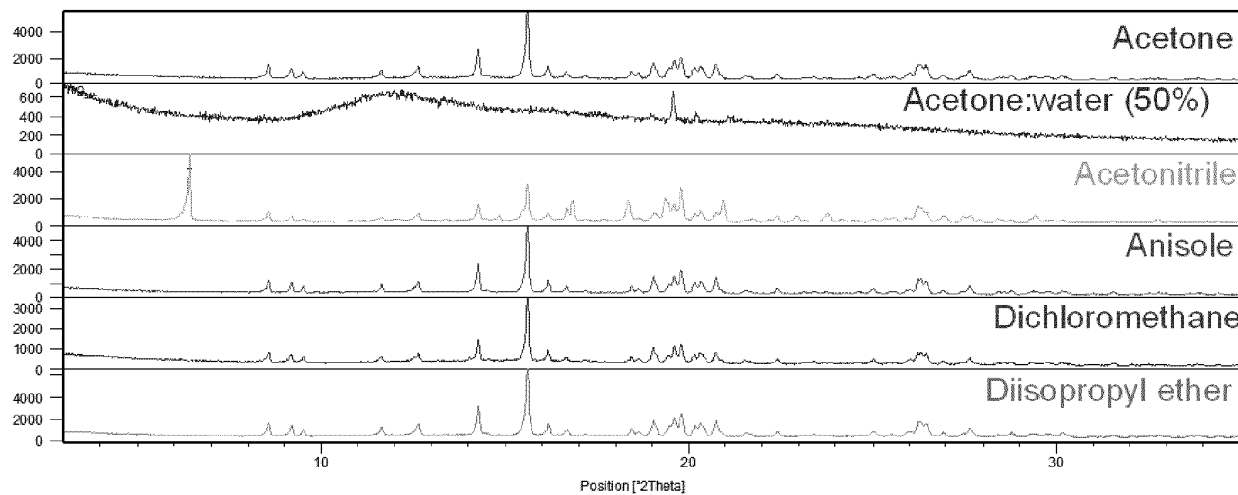


FIGURE 24B

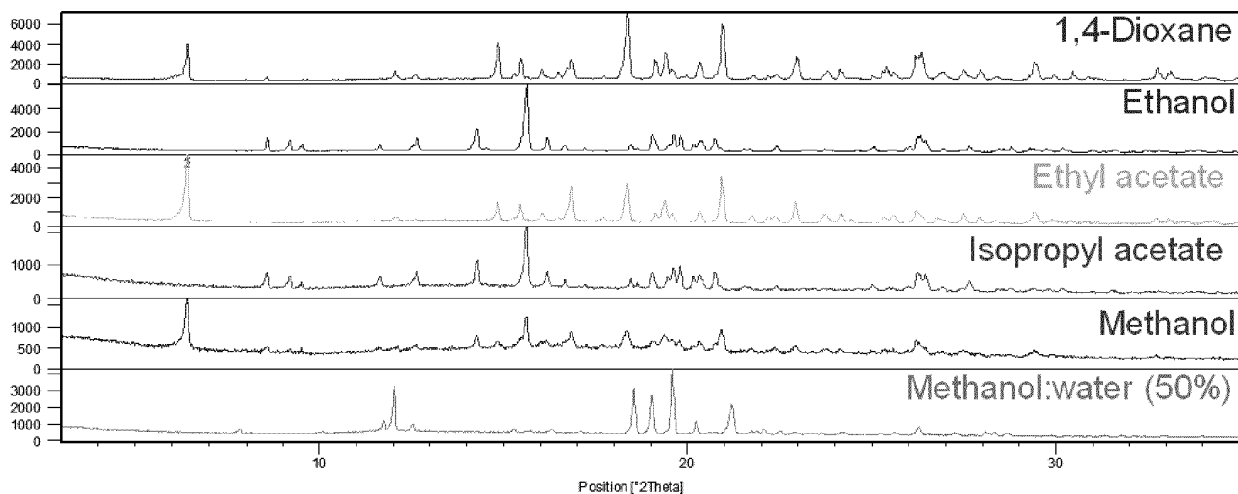


FIGURE 24C

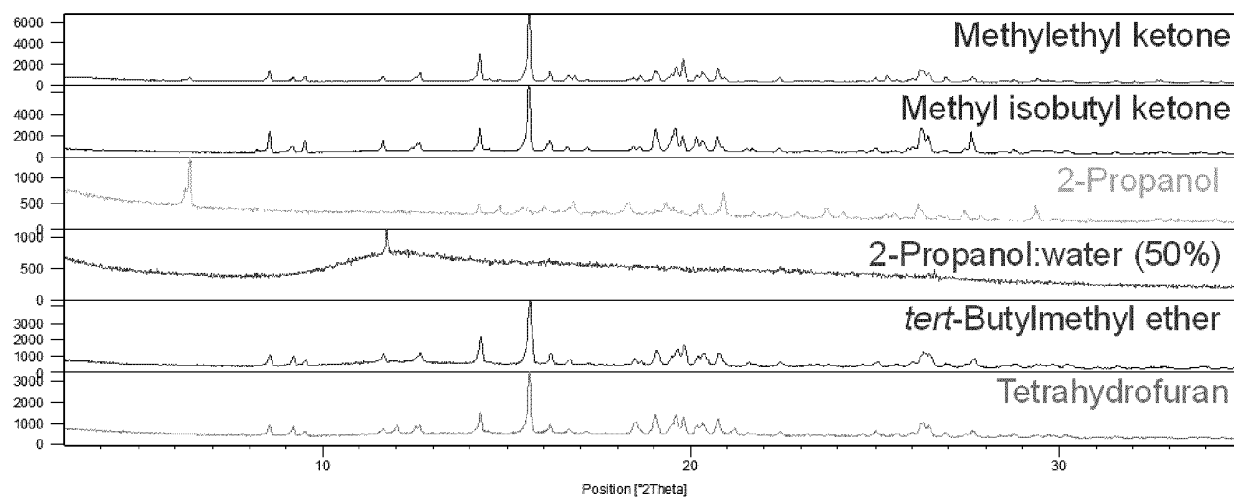


FIGURE 24D

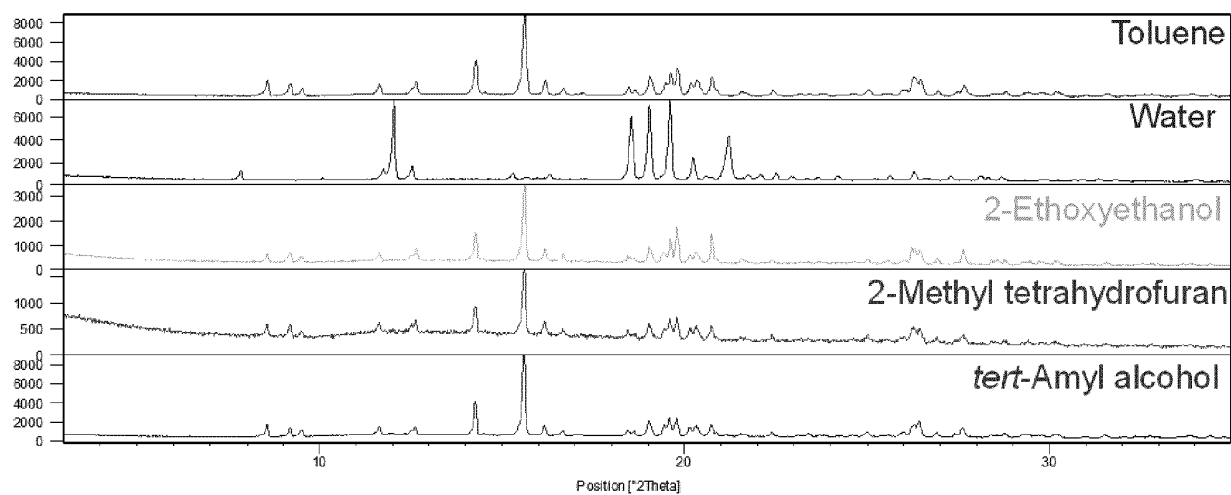


FIGURE 25

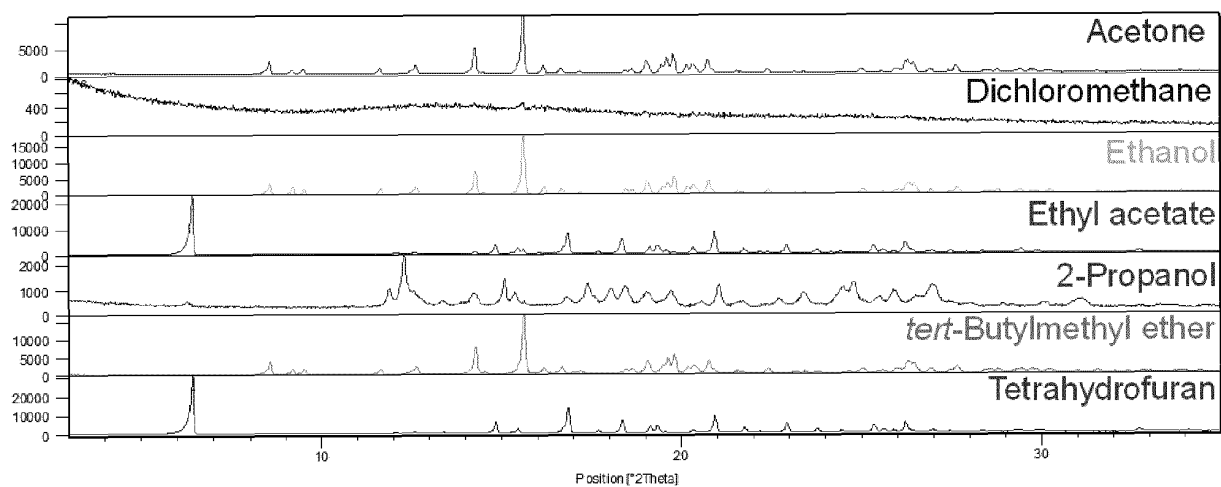


FIGURE 26

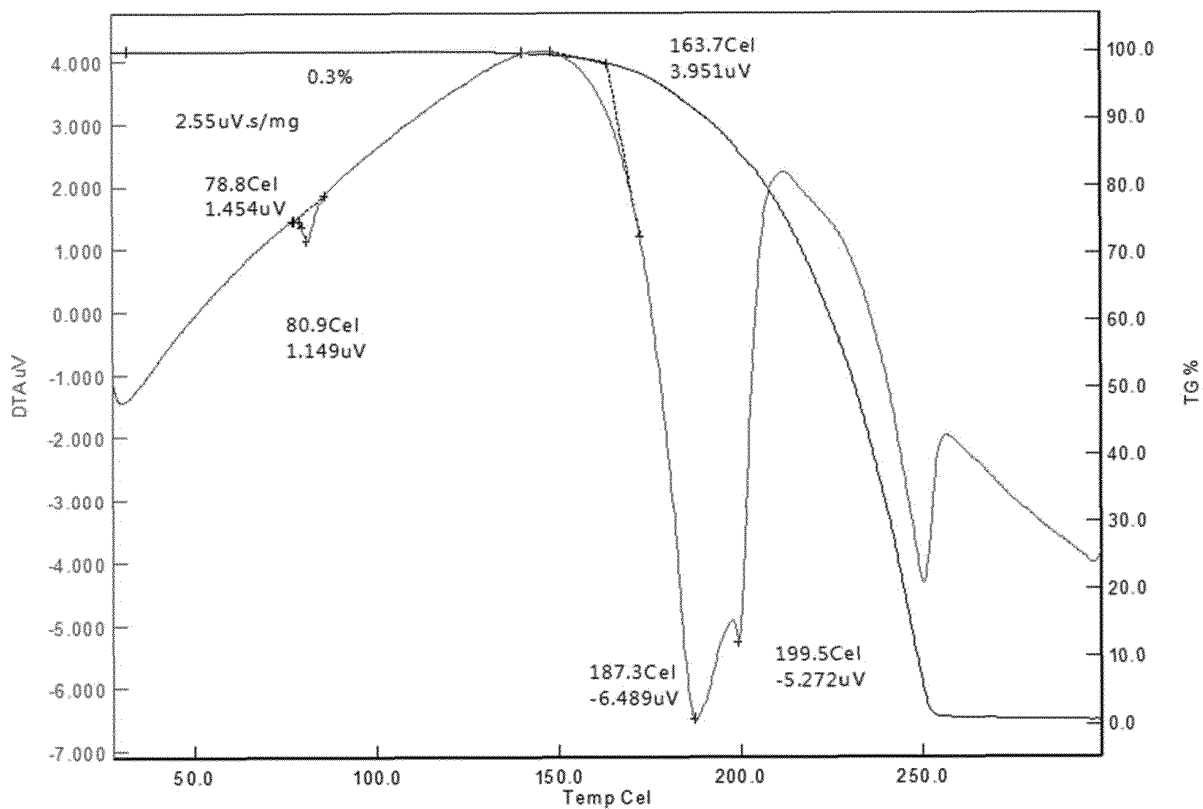


FIGURE 27

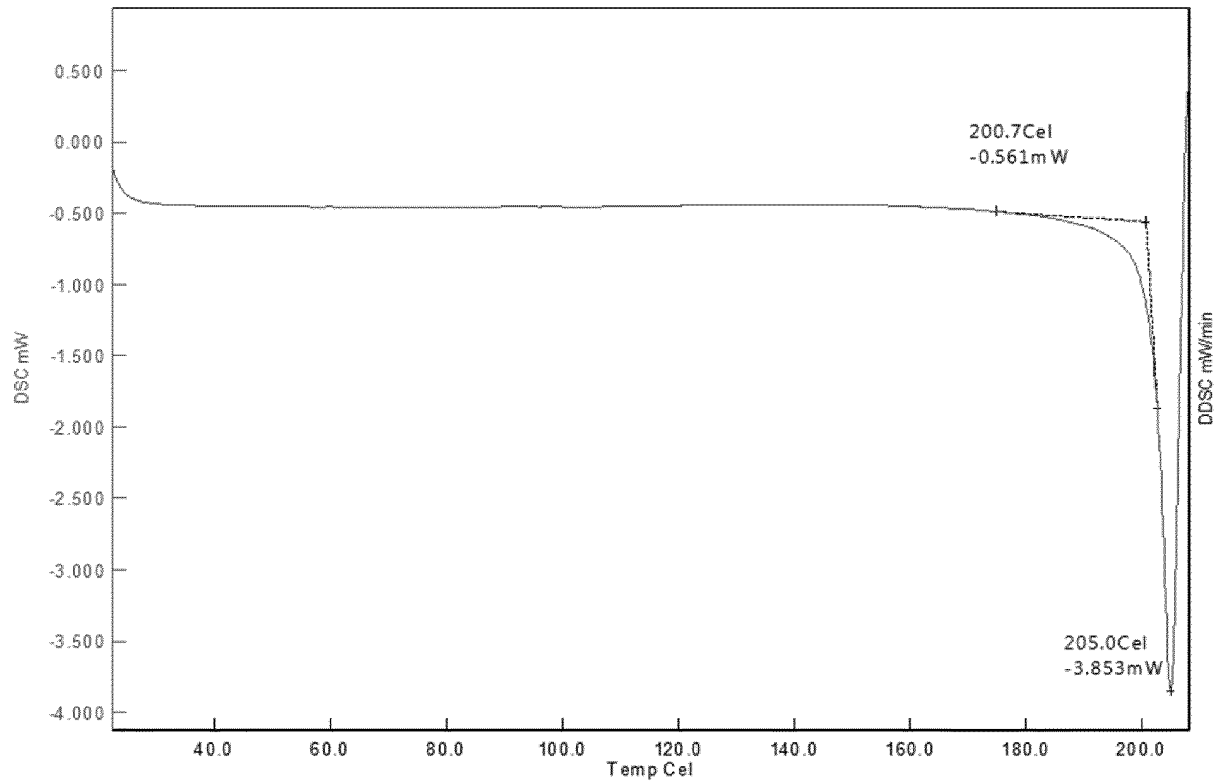
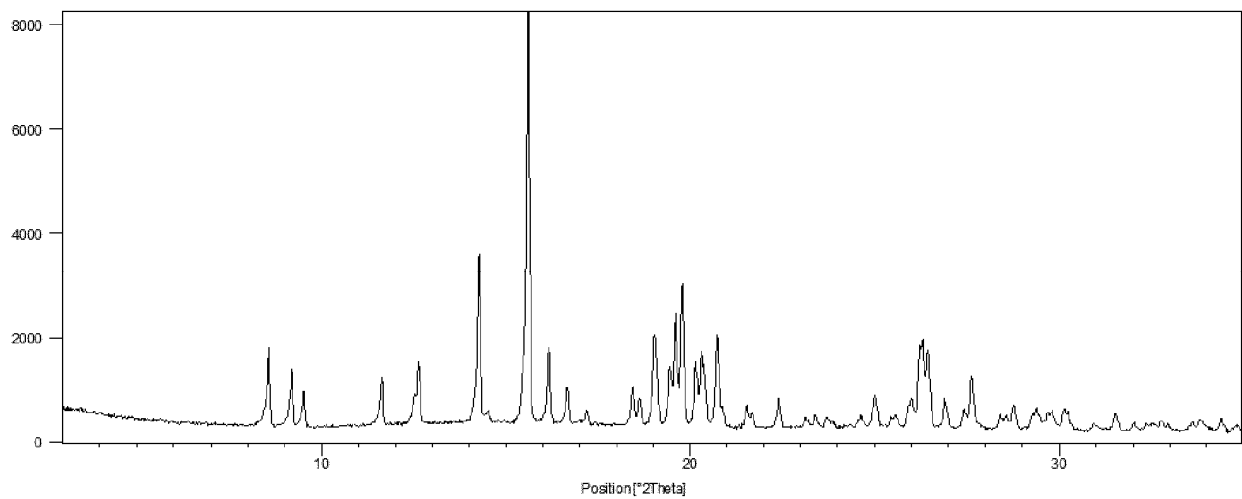


FIGURE 28



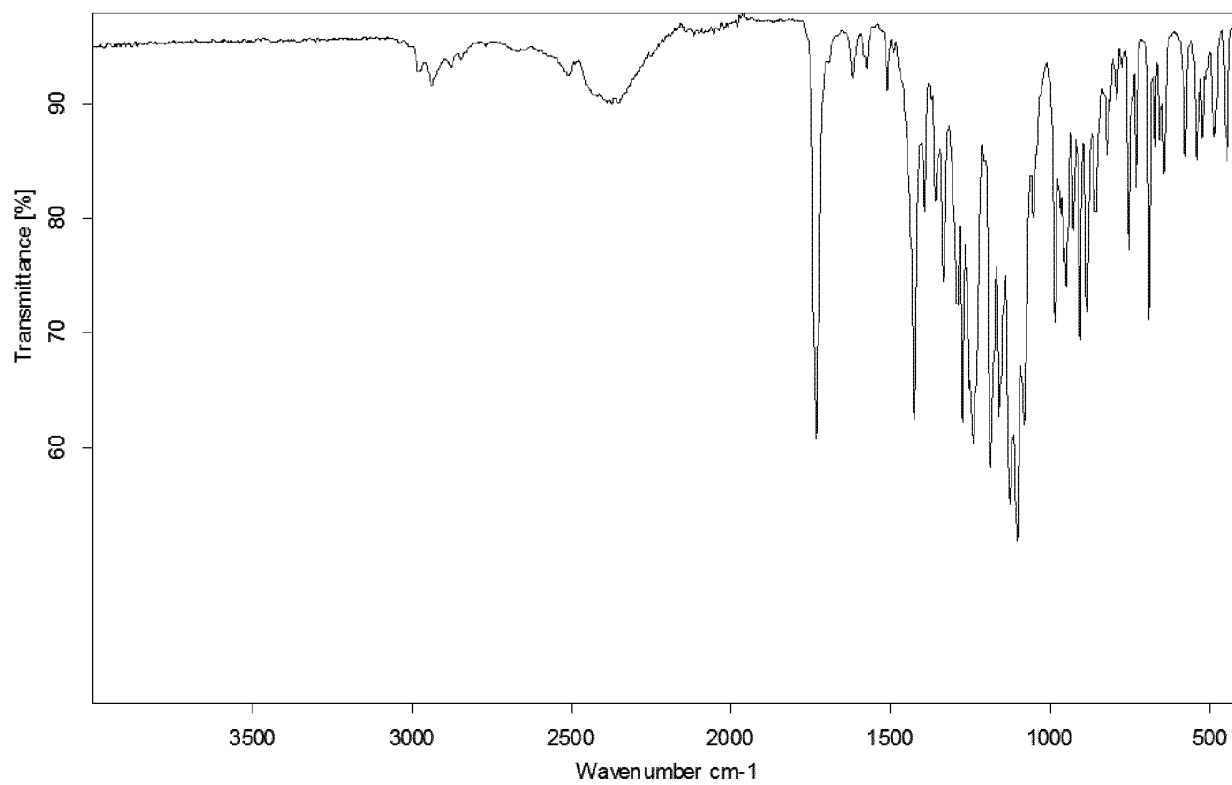
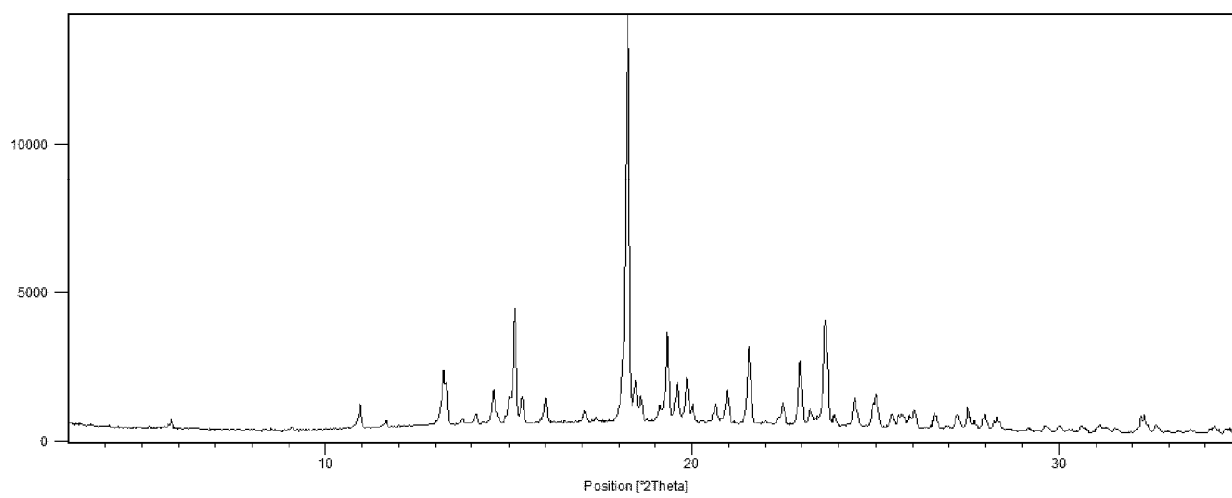
**FIGURE 29****FIGURE 30**

FIGURE 31

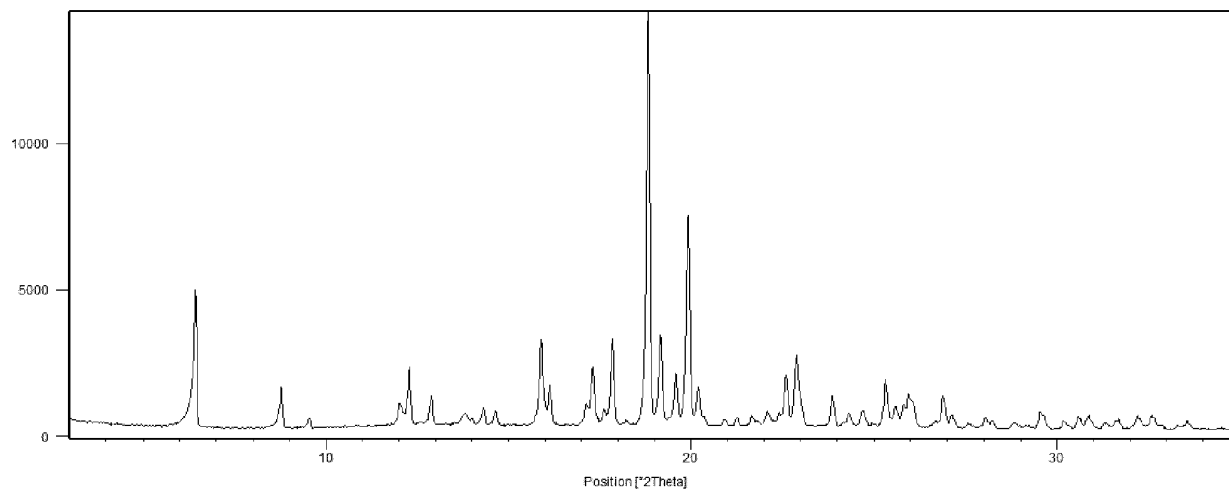


FIGURE 32

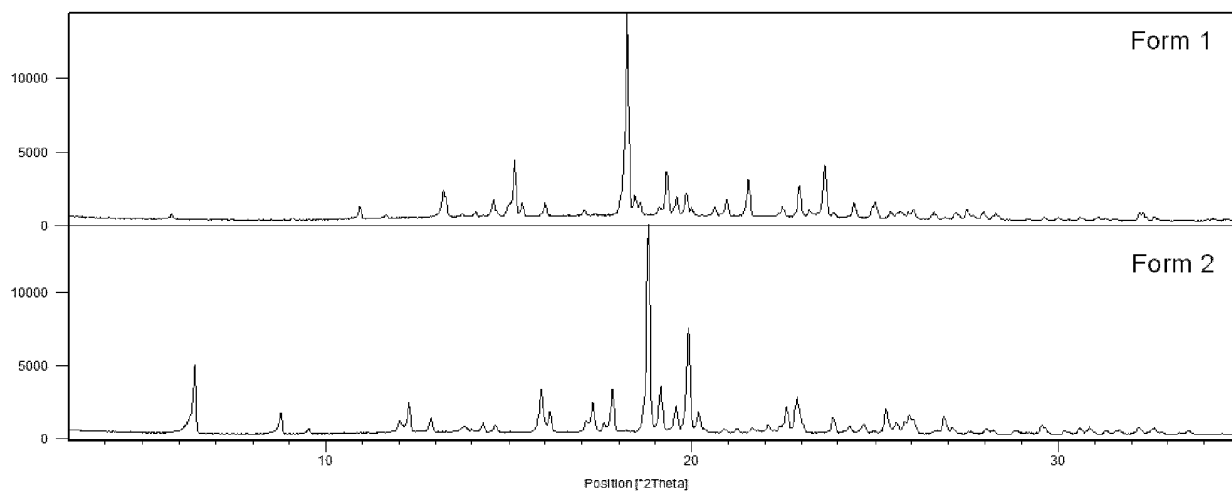


FIGURE 33

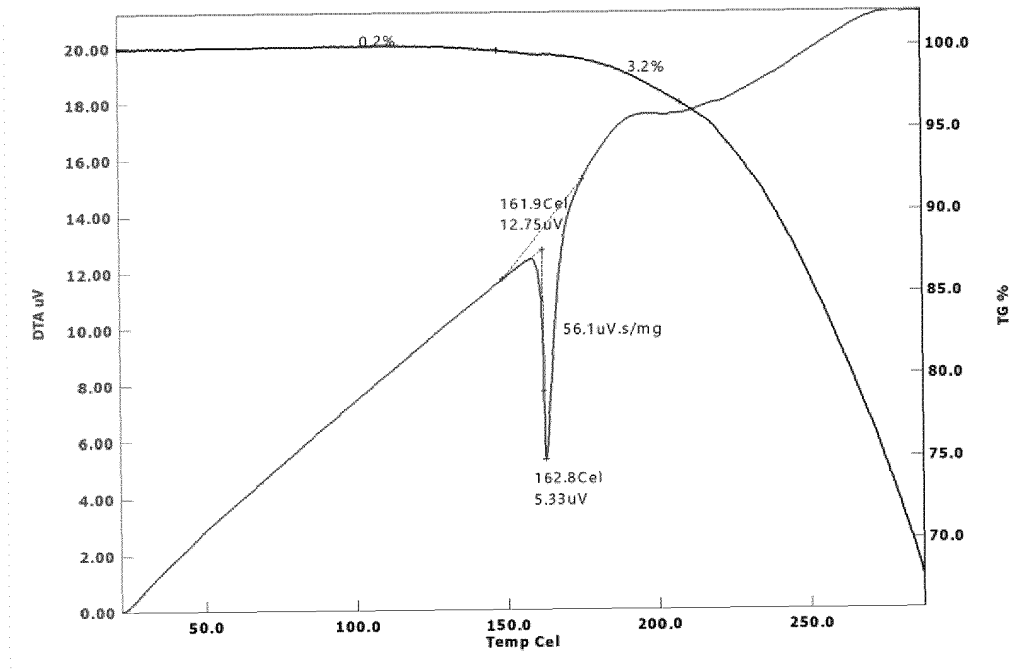


FIGURE 34

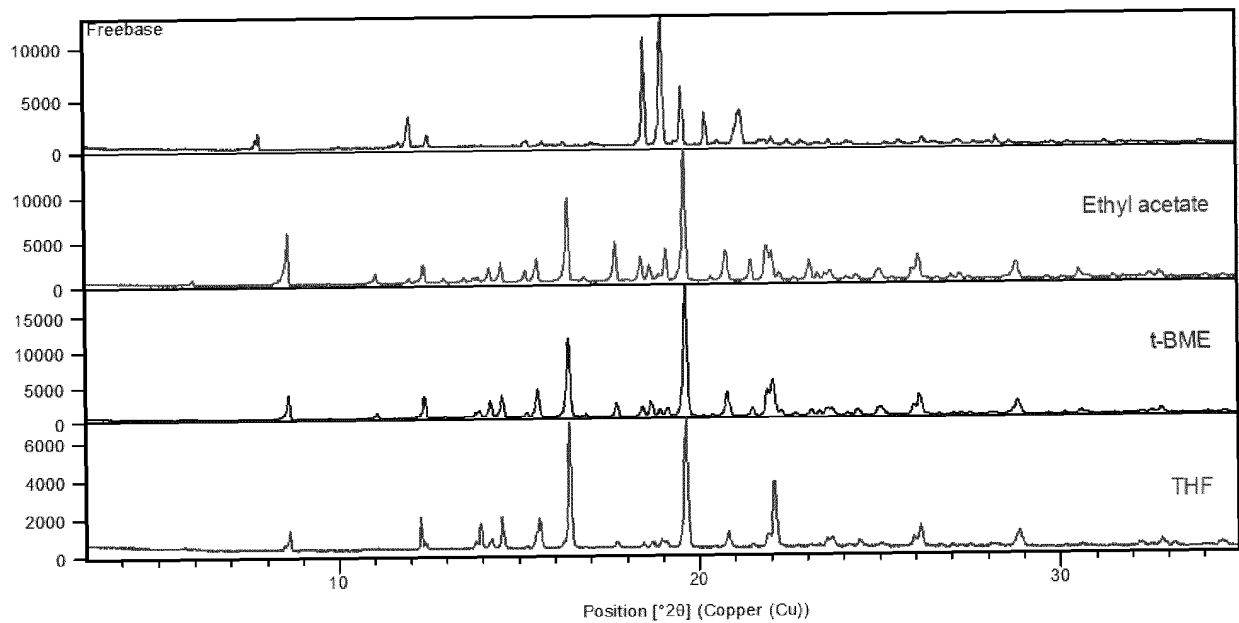


FIGURE 35

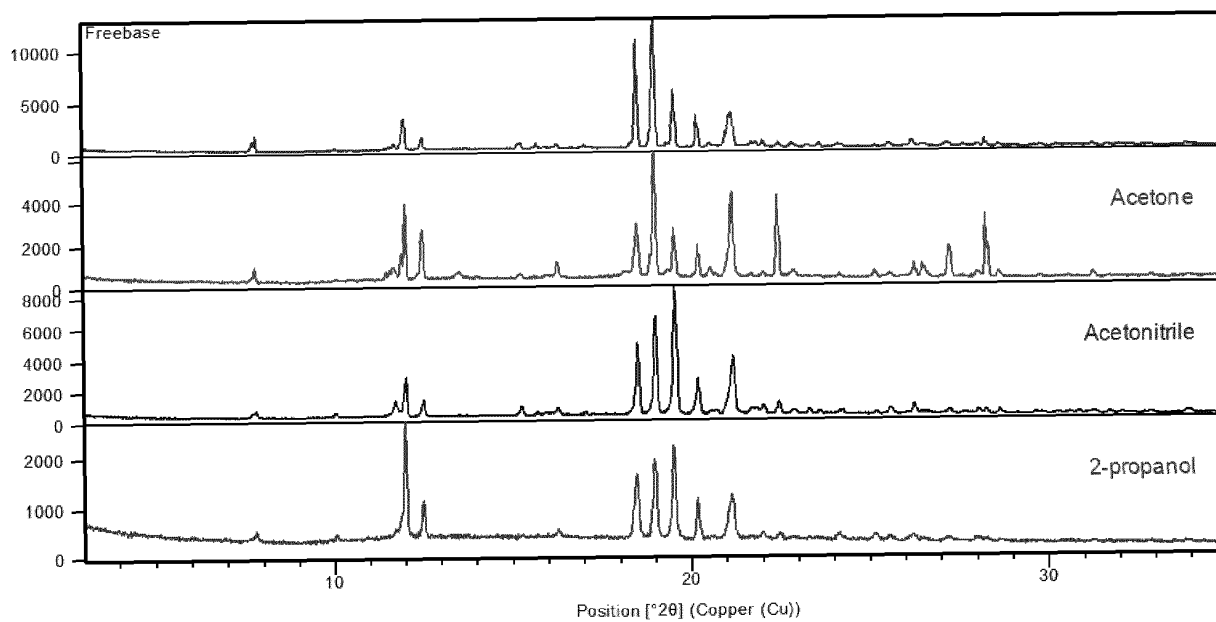


FIGURE 36

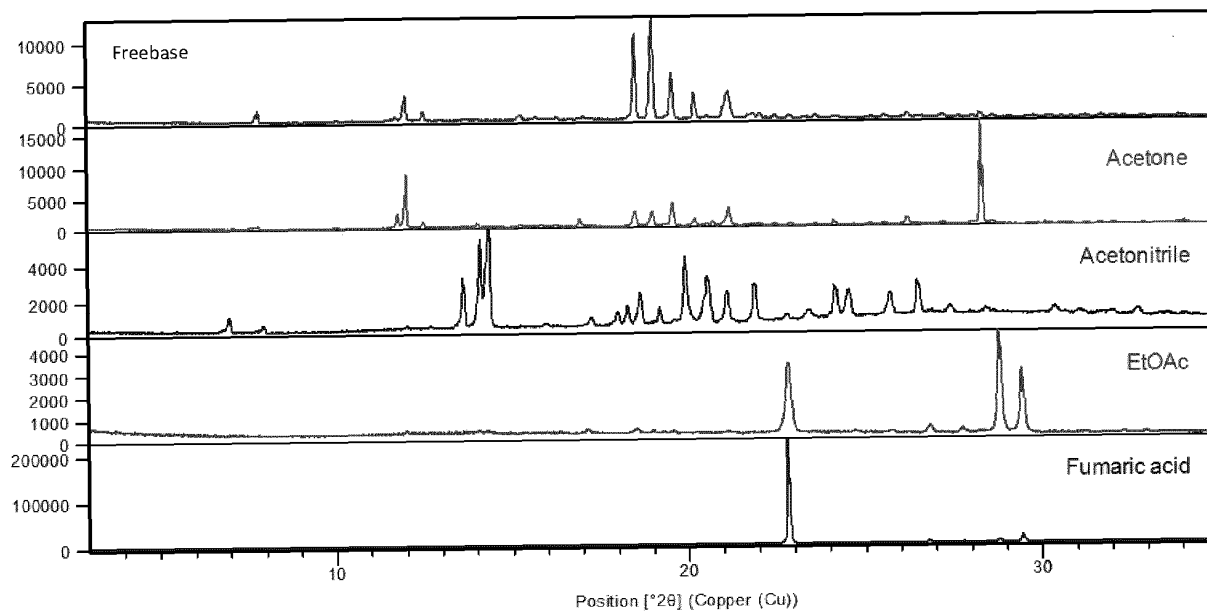


FIGURE 37

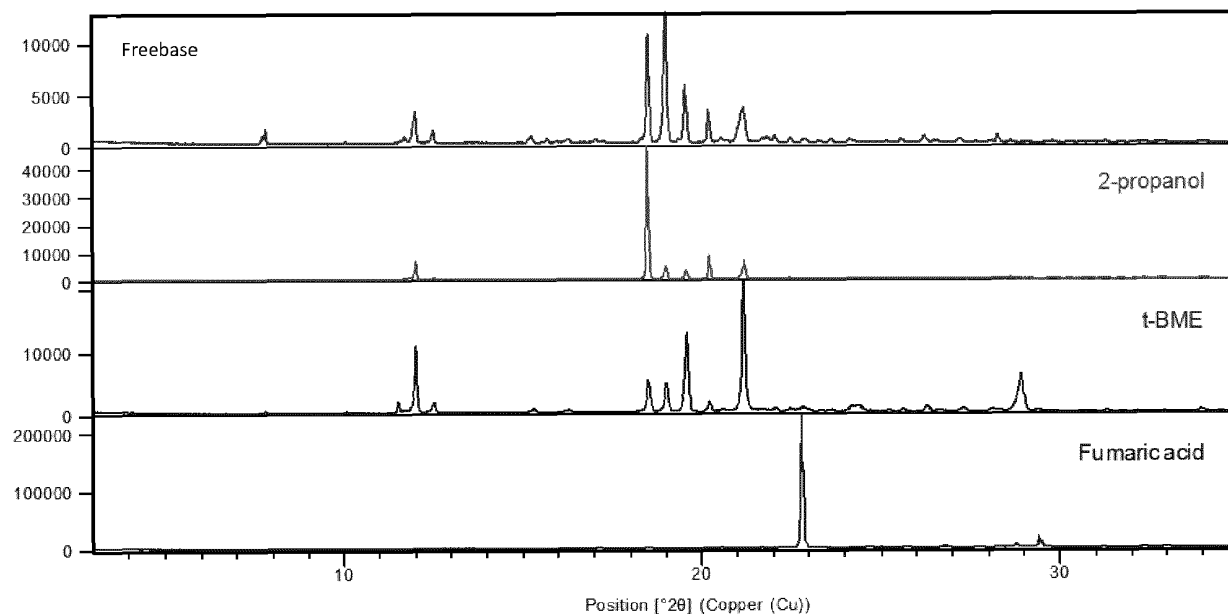


FIGURE 38

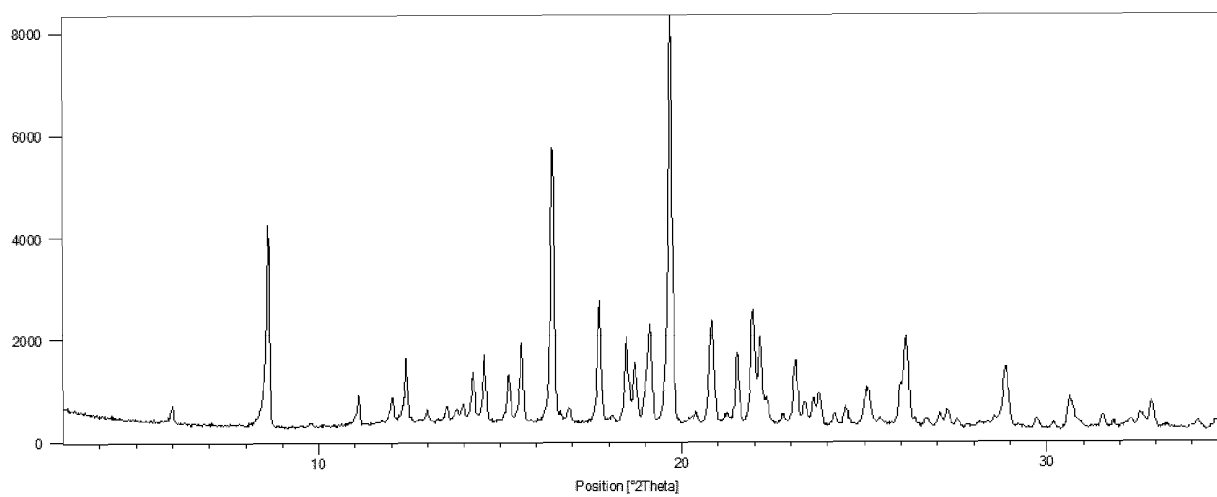


FIGURE 39

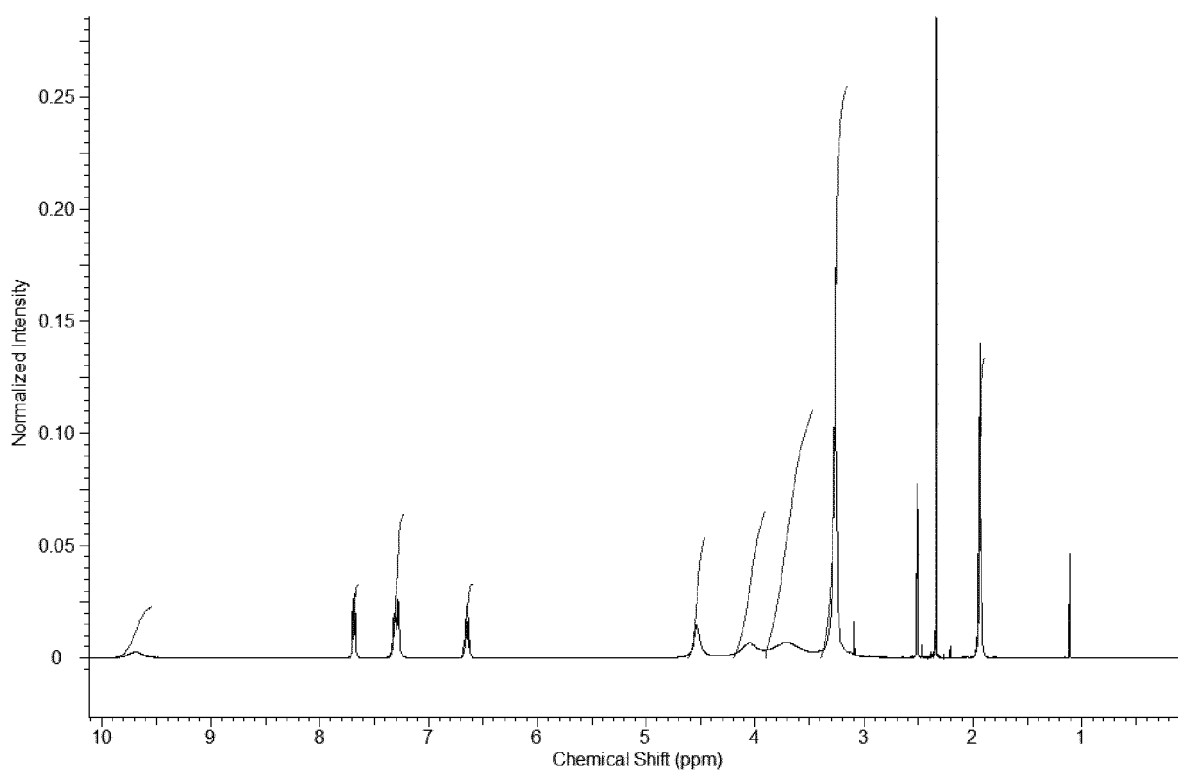


FIGURE 40

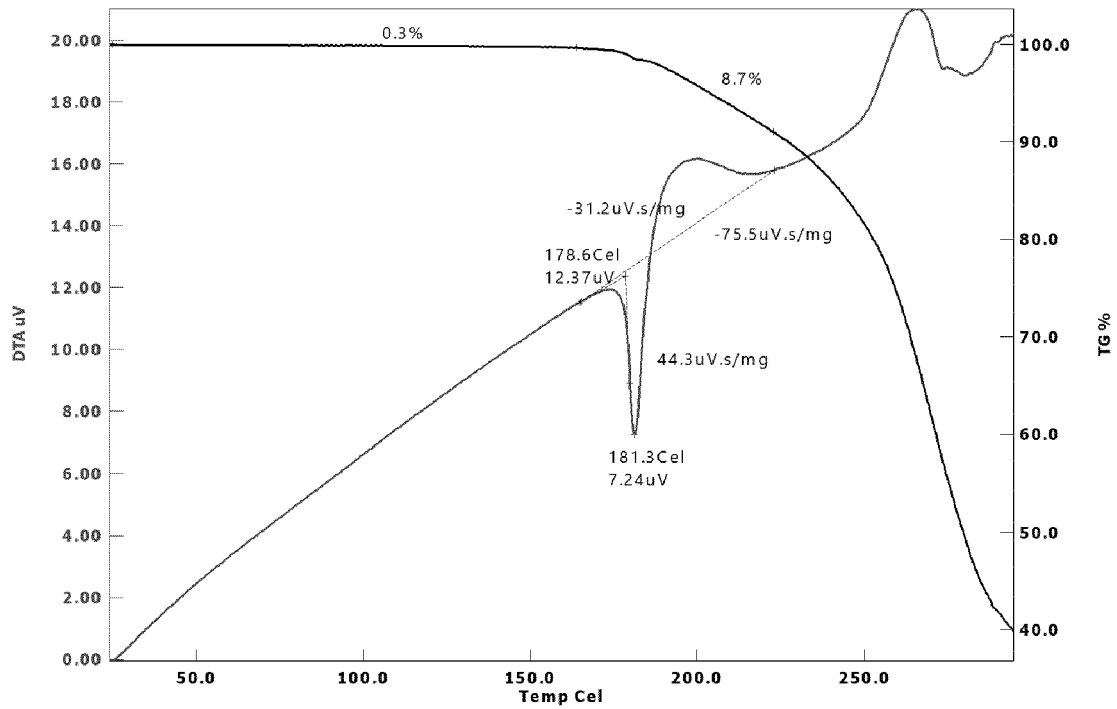


FIGURE 41

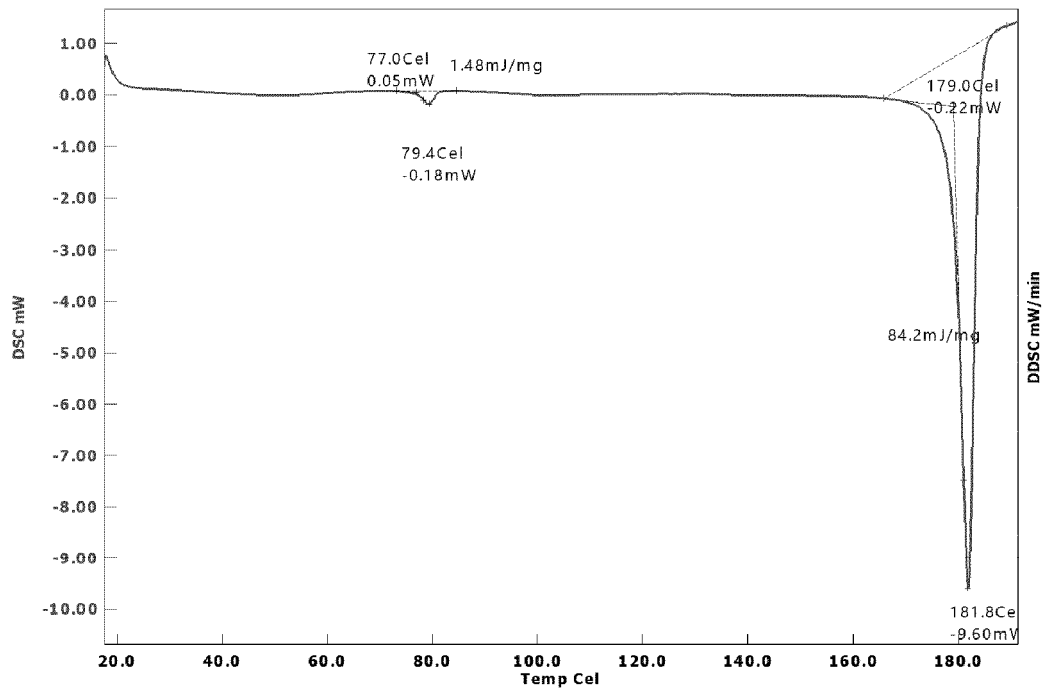


FIGURE 42

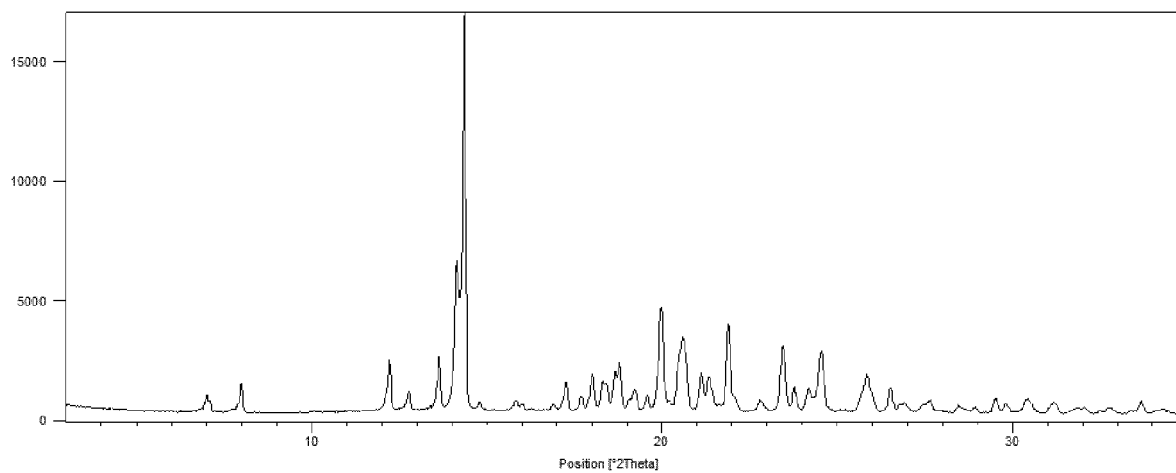


FIGURE 43

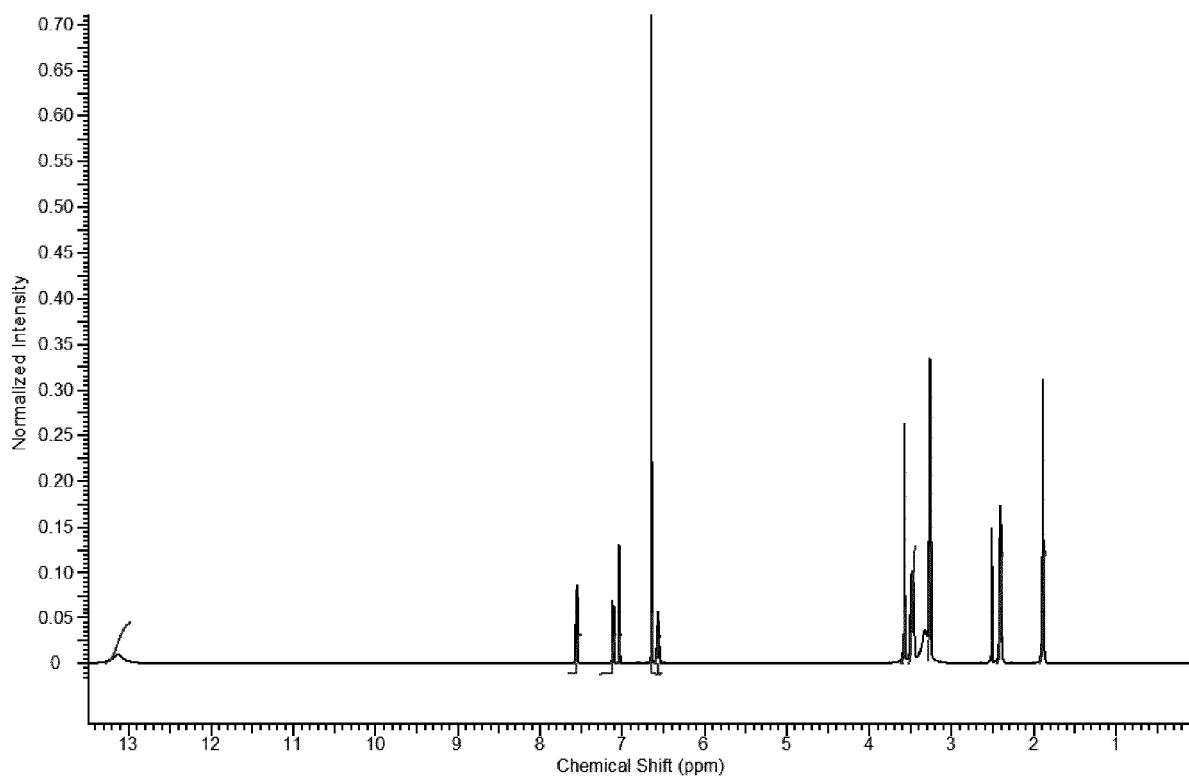


FIGURE 44

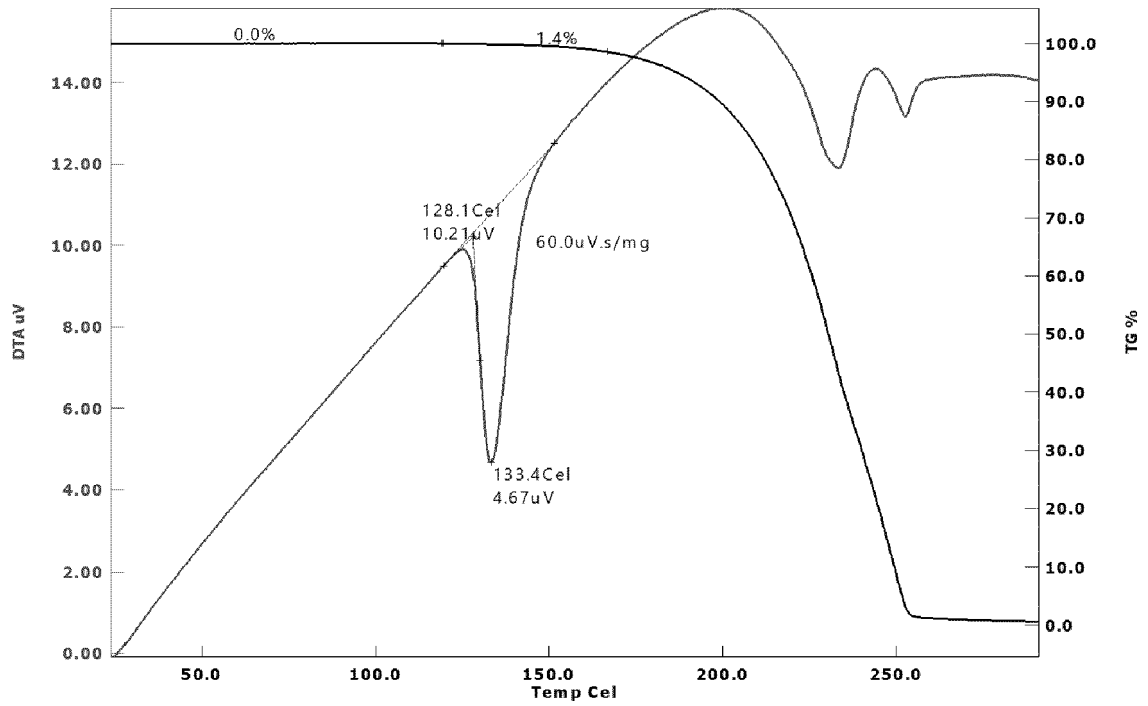


FIGURE 45

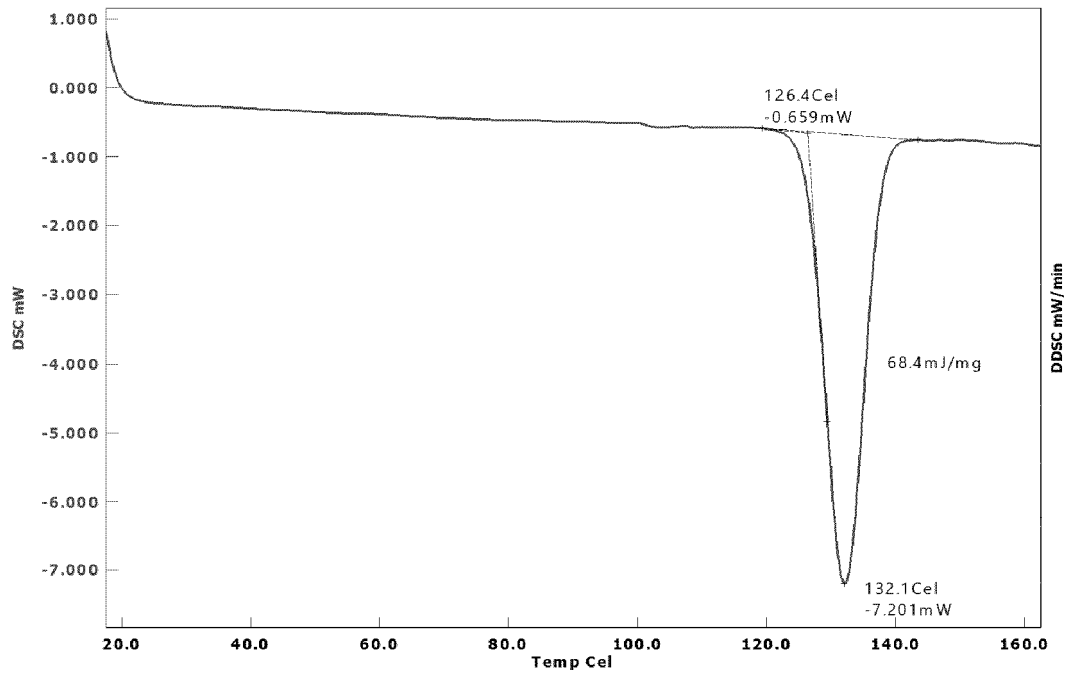


FIGURE 46

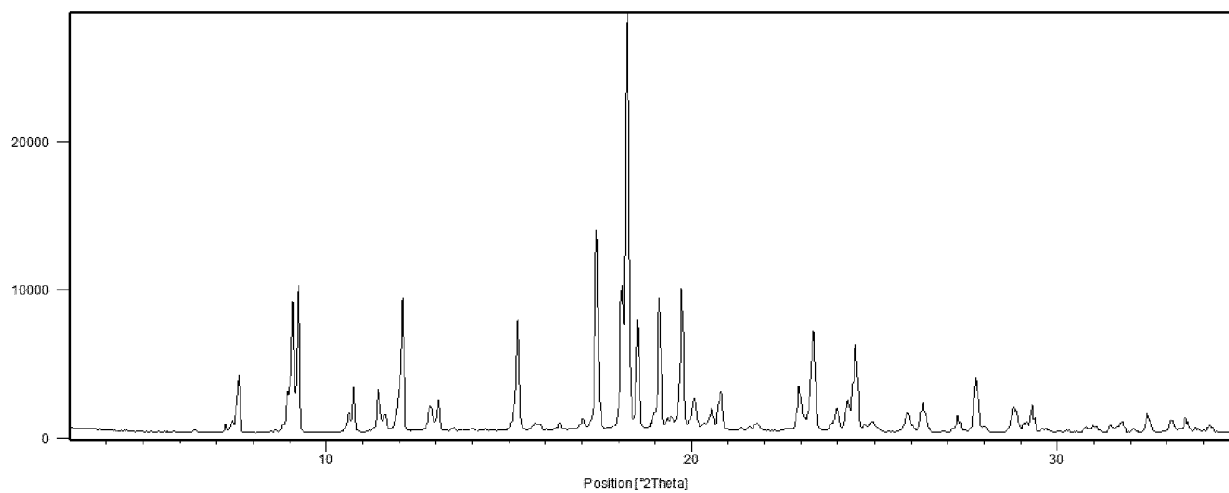


FIGURE 47

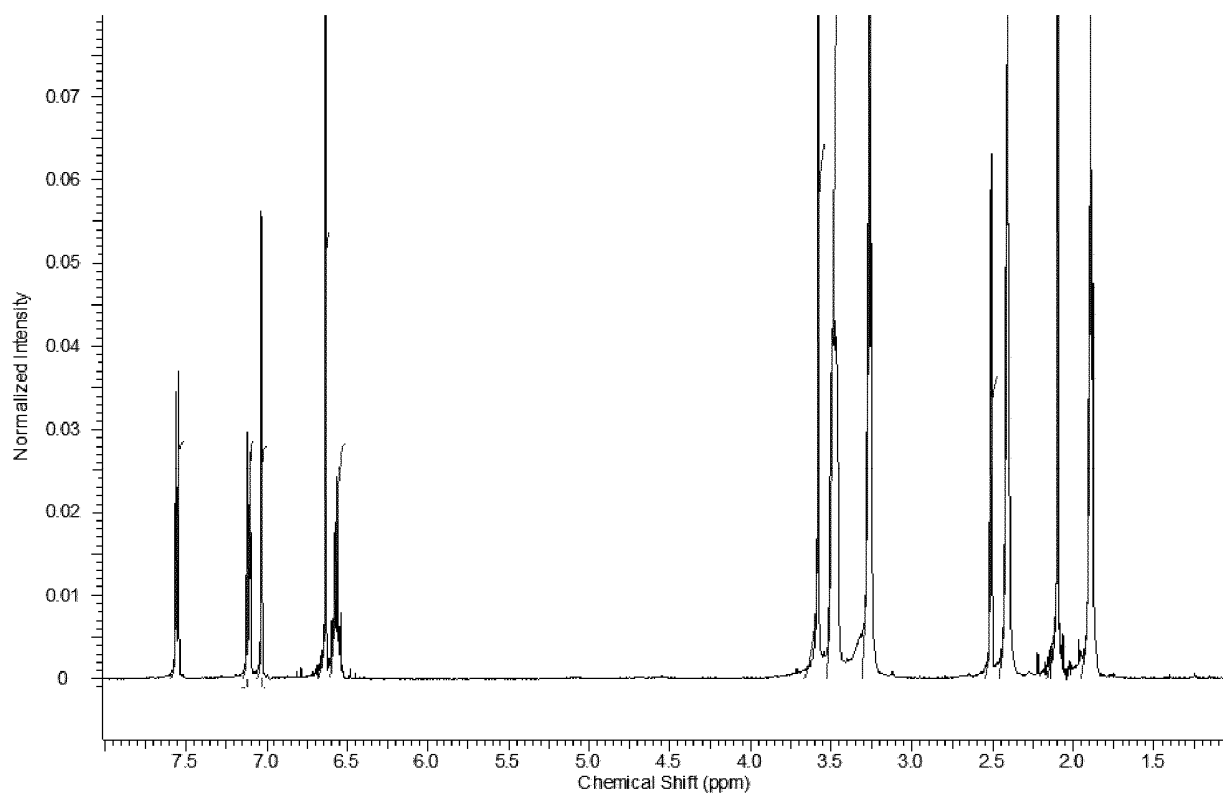


FIGURE 48

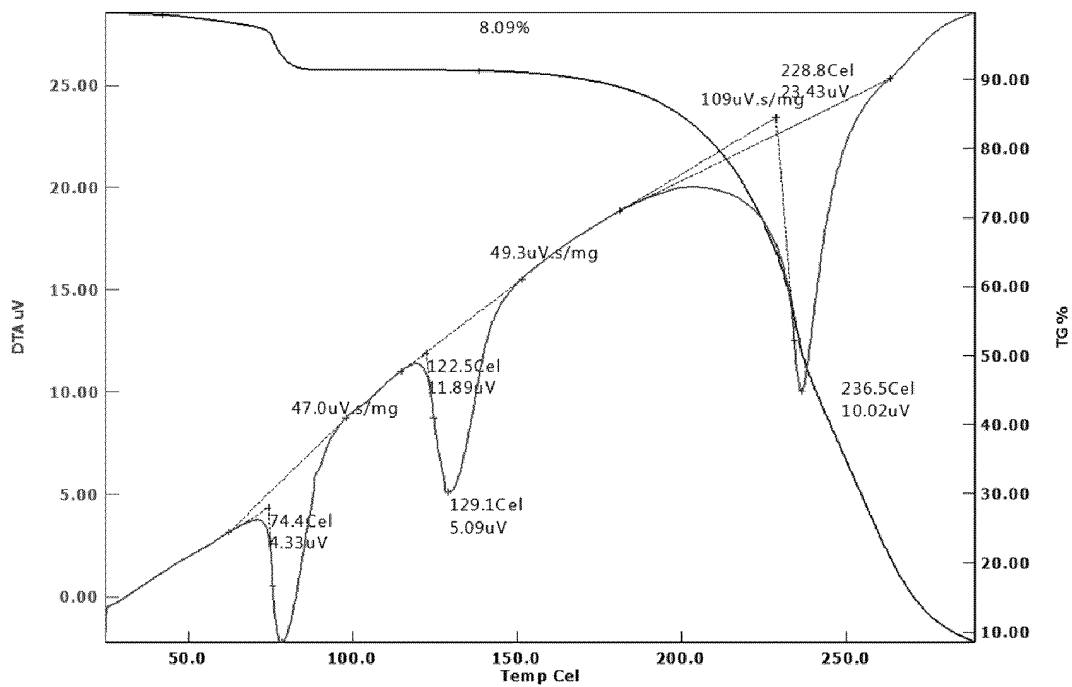


FIGURE 49

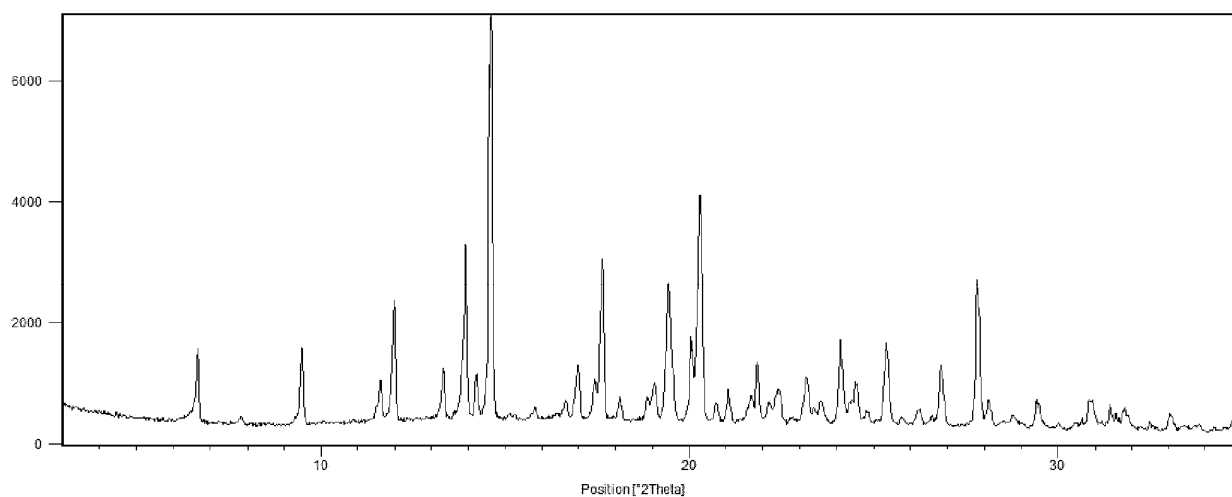


FIGURE 50

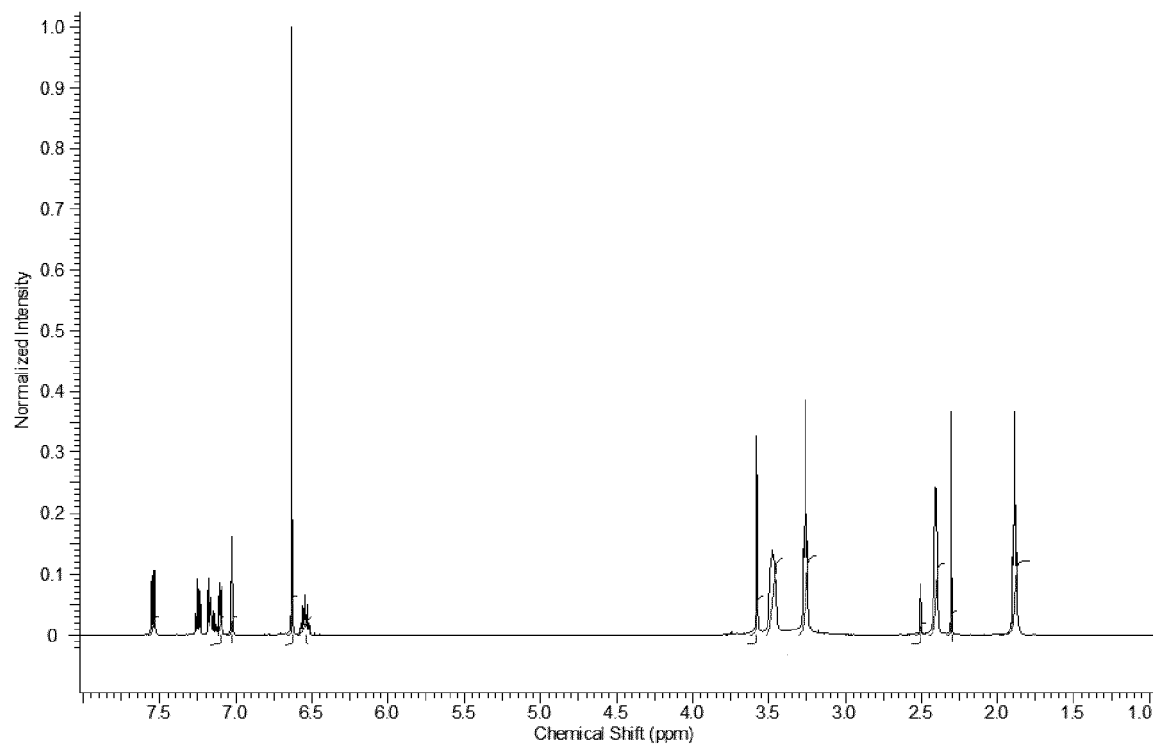


FIGURE 51

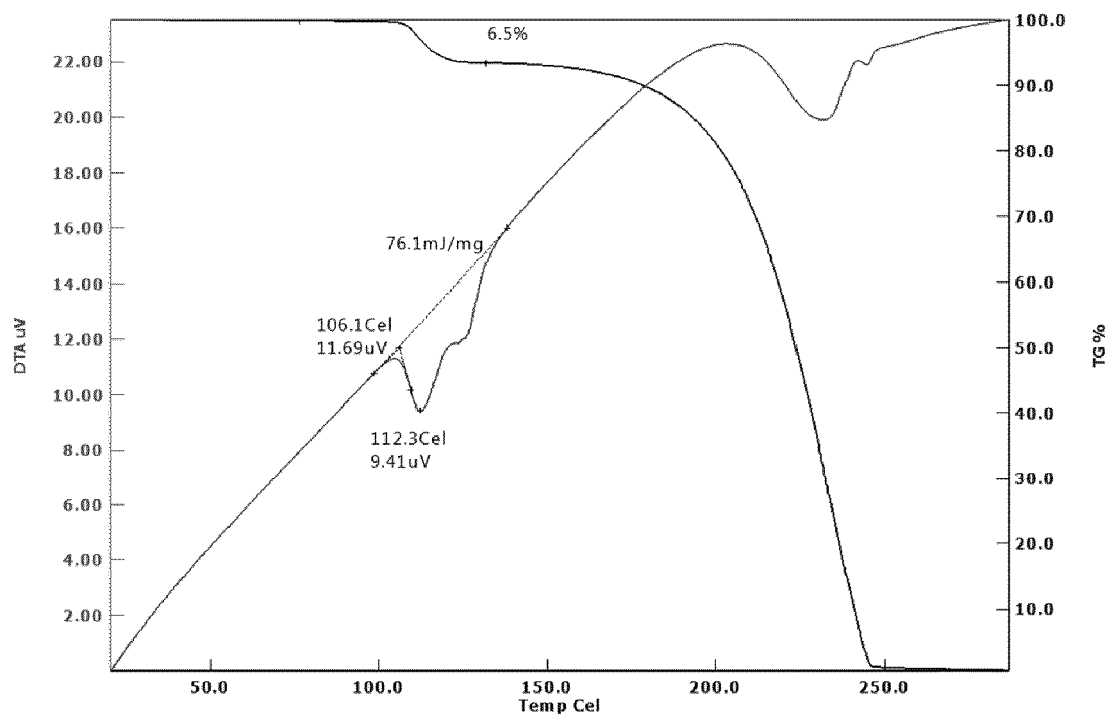


FIGURE 52

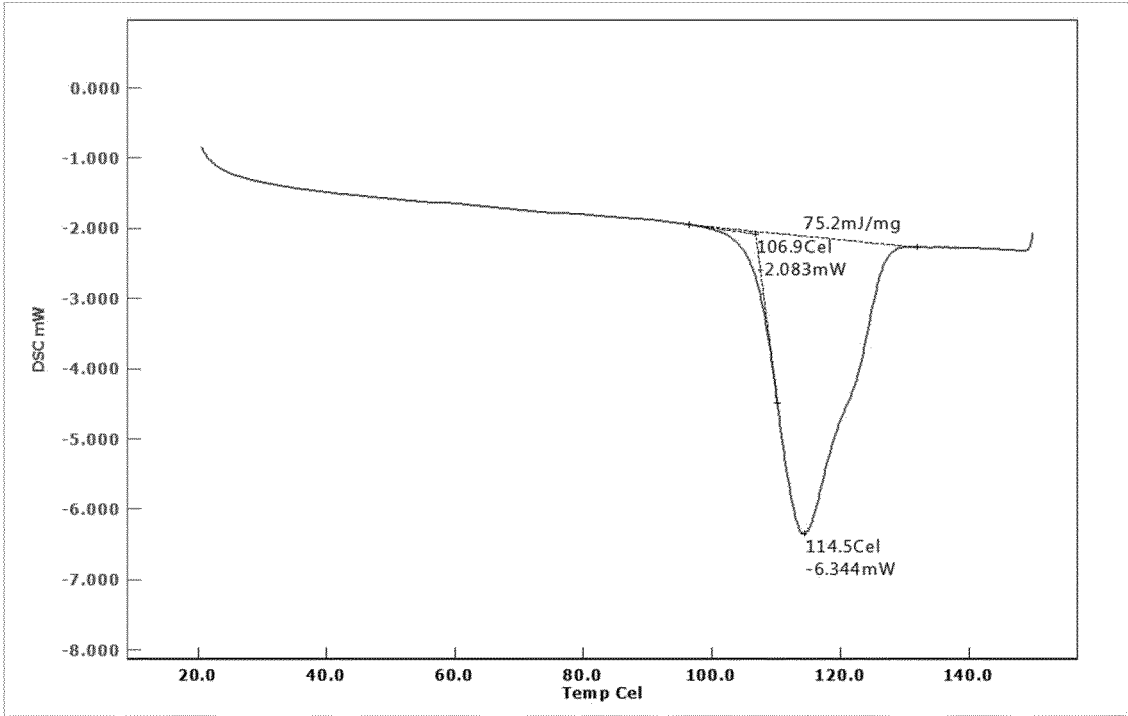


FIGURE 53

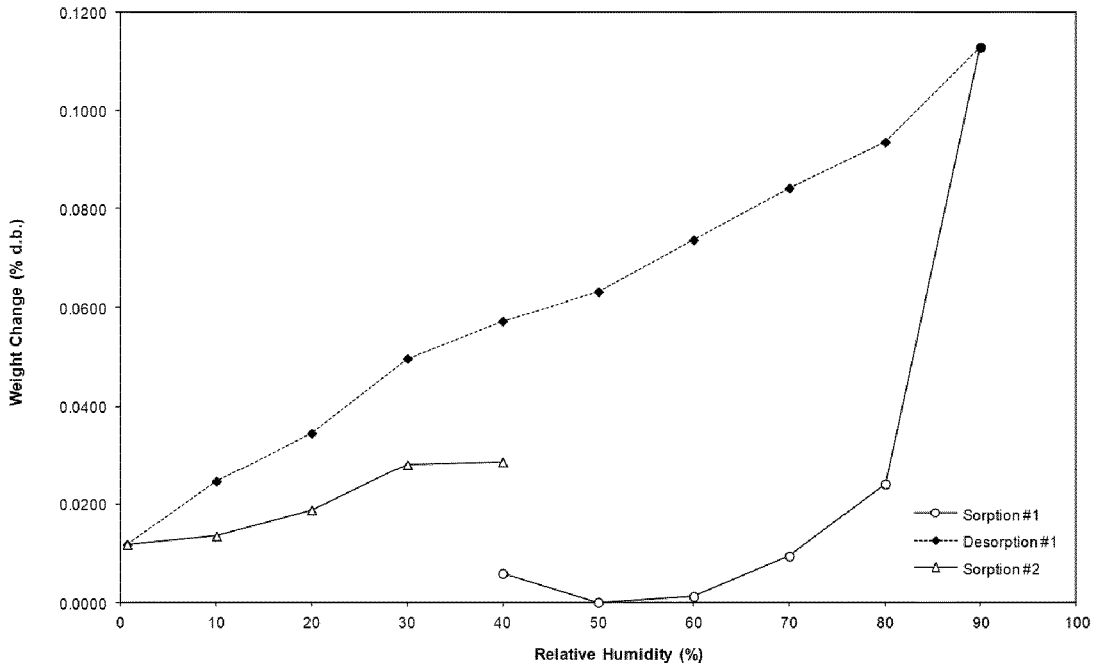


FIGURE 54

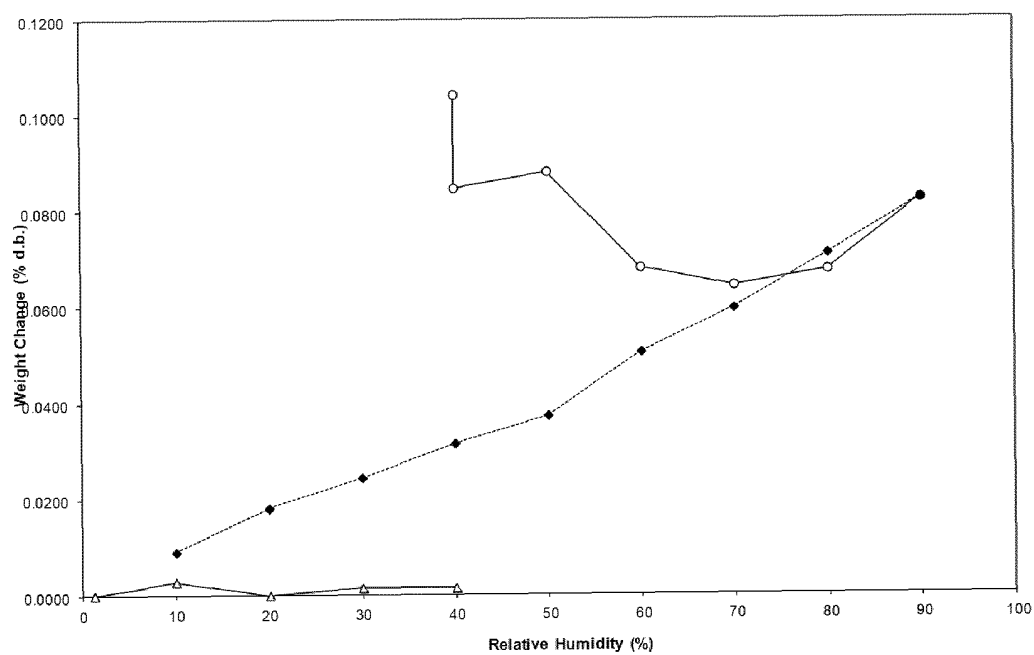


FIGURE 55

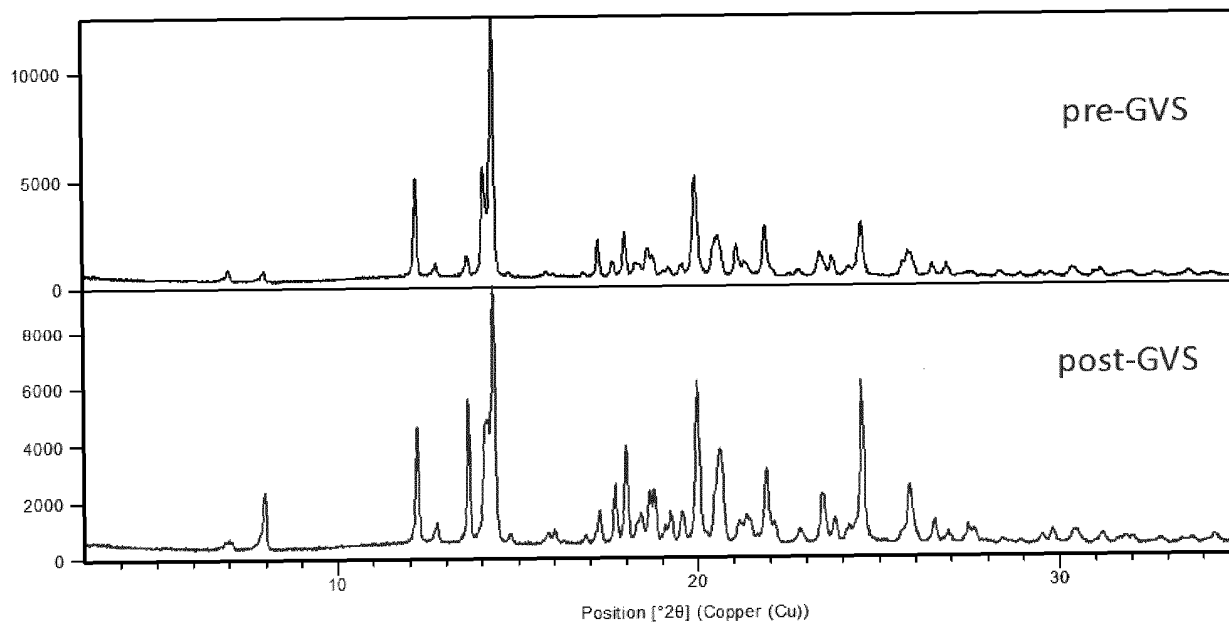


FIGURE 56

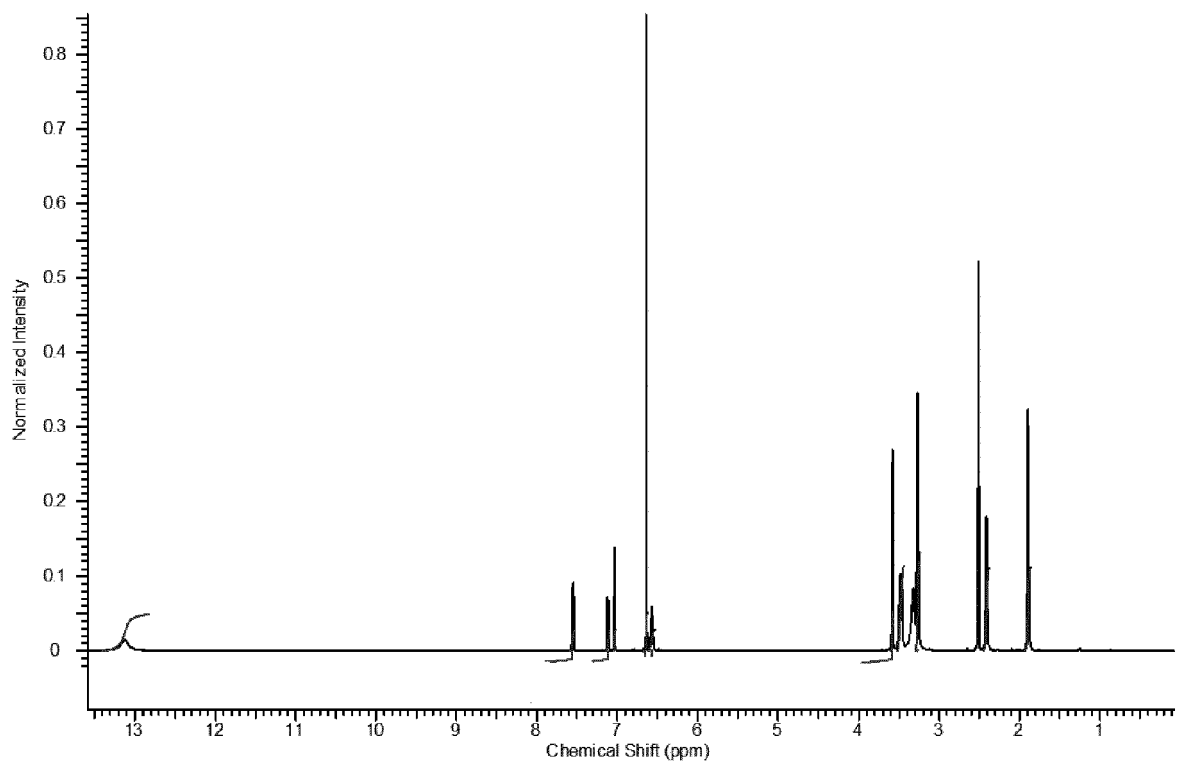
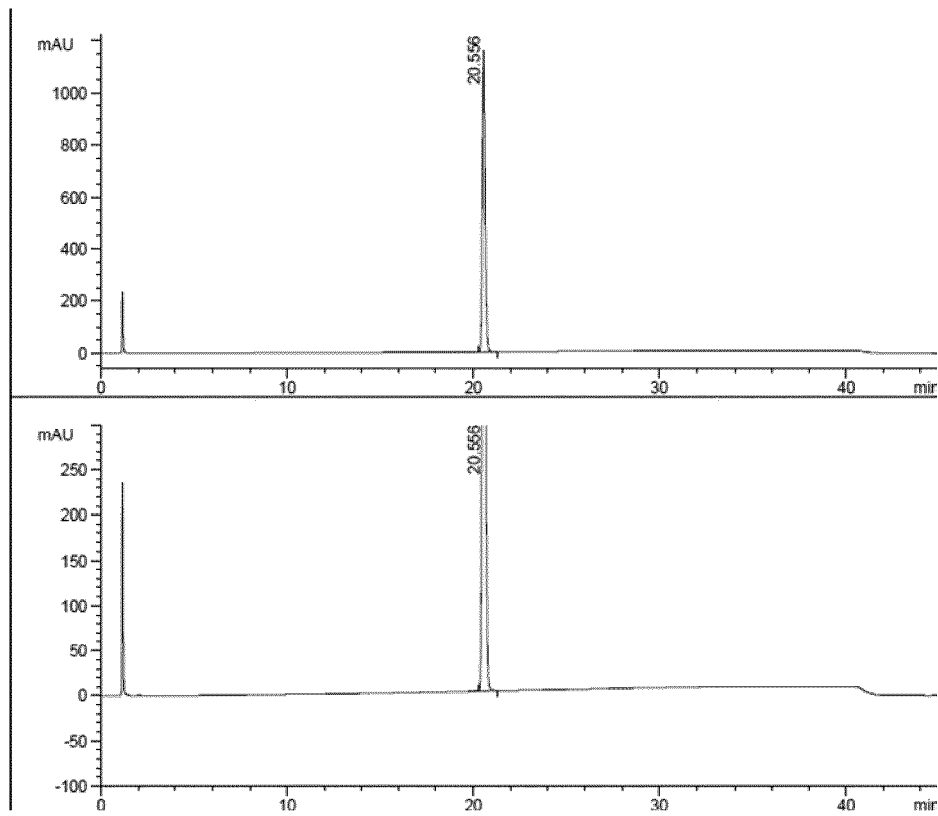


FIGURE 57



Peak #	RT [min]	Type	Name	Area	Area %	Height	Symmetr
1	20.556	MM		1.23918e4	100.000	1.159e3	0.755