

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 860**

51 Int. Cl.:

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2020 PCT/US2020/063063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2021 WO21113478**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2020 E 20835923 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024 EP 4069367**

54 Título: **Antagonistas del receptor muscarínico 4 y métodos de uso**

30 Prioridad:

06.12.2019 US 201962944647 P

24.07.2020 US 202063056090 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.10.2024

73 Titular/es:

NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real
San Diego, California 92130, US

72 Inventor/es:

PAGANO, NICHOLAS;
HARRIOTT, NICOLE;
COCHRAN, BRIAN M.;
STIRN, SCOTT y
COSTA, CHRISTINA MARIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 983 860 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor muscarínico 4 y métodos de uso

5 **Campo técnico**

Generalmente, esta divulgación se refiere a compuestos antagonistas del receptor muscarínico 4 (M4), a composiciones y a métodos relacionados con los mismos.

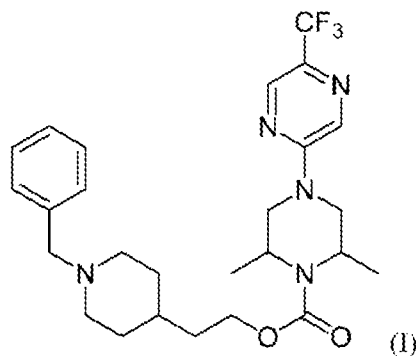
10 **Antecedentes**

Los receptores muscarínicos de acetilcolina son receptores autónomos que forman complejos proteína G-receptor en las membranas celulares de determinadas neuronas y otros tipos de células (por ejemplo, células endoteliales de los vasos sanguíneos). Los receptores muscarínicos se localizan postsinápticamente en la unión neuroefectora parasimpática, desde donde funcionan los receptores para aumentar o disminuir la actividad de las células efectoras. Los síntomas extrapiramidales se observan en pacientes tratados con terapias antipsicóticas y en pacientes que tienen síndrome neuroléptico maligno, daño cerebral (por ejemplo, parálisis cerebral atetósica), encefalitis y meningitis. Los fármacos distintos de los antipsicóticos también provocan síntomas extrapiramidales, por ejemplo, fármacos antidopaminérgicos (por ejemplo, el antiemético metoclopramida y el antidepresivo amoxapina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSR*), que indirectamente disminuyen la dopamina. Las condiciones asociadas con síntomas extrapiramidales incluyen reacciones distónicas agudas, acatisia, pseudoparkinsonismo y discinesia tardía. Los síntomas extrapiramidales causados por la terapia antipsicótica se tratan con fármacos anticolinérgicos que carecen de selectividad para cualquiera de los cinco subtipos de receptores muscarínicos (véase, por ejemplo, Erosa-Rivero *et al.*, *Neuropharmacology* 81:176-87 (2014)). Los antagonistas de los receptores muscarínicos convencionales (por ejemplo, atropina y escopolamina) y bencilato de 3-quinuclidinilo (QNB) carecen de selectividad para los subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina humanos (es decir, M1, M2, M3, M4 y M5) (véase, por ejemplo, Bolden *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 260(2):576-580 (1992)). Debido a que los fármacos anticolinérgicos que afectan a múltiples receptores muscarínicos pueden causar efectos distintos y, en determinados casos, opuestos, se desean tratamientos que exhiban selectividad para receptores particulares. Por ejemplo, los antagonistas de M4 inhiben la liberación de acetilcolina estriatal y los antagonistas de M2 aumentan la liberación de acetilcolina estriatal (véase, por ejemplo, Quik *et al.*, *Nicotine & Tobacco Research* 21(3):357-369 (2019)). Además, se cree que el panantagonista del receptor muscarínico trihexifenidilo (M1 (K_i = 1 nM), M2 (K_i = 20 nM), M3 (K_i = 10 nM), M4 (K_i = 10 nM) y M5 (K_i = 30 nM)) tiene efectos secundarios que limitan su uso, tales como deterioro cognitivo, taquicardia y función del tubo gastrointestinal asociados con el antagonismo de M1, M2 y M3.

Los compuestos que antagonizan los receptores muscarínicos de acetilcolina subtipo 4 (M4) se han divulgado en el documento WO2017/079641. Algunos compuestos muestran selectividad por M4 sobre otros subtipos de receptores muscarínicos de acetilcolina (por ejemplo, M1, M2, M3 y M5). A pesar de los avances que se han logrado en este campo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de compuestos con selectividad M4 mejorada y/o propiedades similares a fármacos, y composiciones y métodos relacionados con los mismos. La presente divulgación satisface estas y otras necesidades, como resulta evidente en referencia a la siguiente divulgación.

Sumario

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

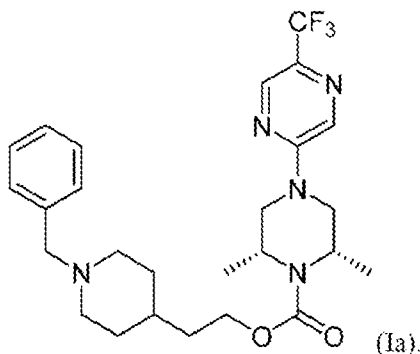
Algunas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo uno o más de los compuestos específicos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un polimorfo de los mismos, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto para su uso en un método para antagonizar una actividad de un receptor muscarínico (por ejemplo, receptor muscarínico 4) que comprende poner en contacto el receptor con un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones adicionales, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico se selecciona de síndrome de Tourette (ST), enfermedad de Alzheimer (EA), esquizofrenia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblor, discinesias, somnolencia diurna excesiva, distonía, corea, discinesia inducida por levodopa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia sistémica múltiple (ASM), enfermedad de Huntington (EH) y corea asociada con la enfermedad de Huntington.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la expresión o actividad anómala de un receptor muscarínico, tal como (por ejemplo, el receptor muscarínico 4 (M4) en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o un polimorfo del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones proporcionan una forma cristalina de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), representado por la Fórmula (1a):



En algunas realizaciones, la forma cristalina del Compuesto 1 es la Forma I. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene uno o más picos de difracción de difracción de rayos X en polvo (PXRD) característicos en ángulos 2-theta seleccionados de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico con una temperatura de inicio de 91,6±3 °C y un pico con una temperatura de inicio de 116,0±3 °C.

En algunas realizaciones, la forma cristalina del Compuesto 1 es la Forma II. En algunas realizaciones, la Forma II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene uno o más picos de difracción de difracción de rayos X en polvo (PXRD) característicos en ángulos 2-theta seleccionados de 10,8±0,2, 16,0±0,2, 20,8±0,2, 21,7±0,2 y 25,1±0,2. En algunas realizaciones, la Forma II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 115,1±3 °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de 91,6±3 °C.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de base libre de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

La figura 2 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de base libre de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

La figura 3 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de base libre de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina II.

La figura 4 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de base libre de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina II.

La figura 5 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

La figura 6 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

La figura 7 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina II.

La figura 8 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina II.

La figura 9 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina III.

La figura 10 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de sal oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina III.

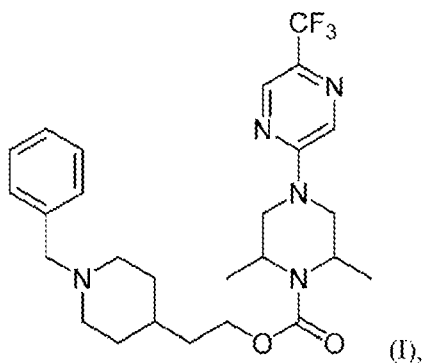
La figura 11 representa un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de ejemplo de una muestra de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

La figura 12 representa un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de ejemplo de una muestra de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en la Forma cristalina I.

Descripción detallada

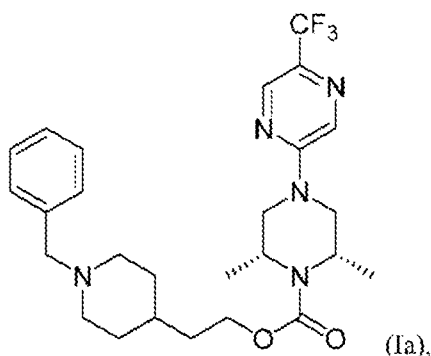
Compuestos

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto de Fórmula (I):



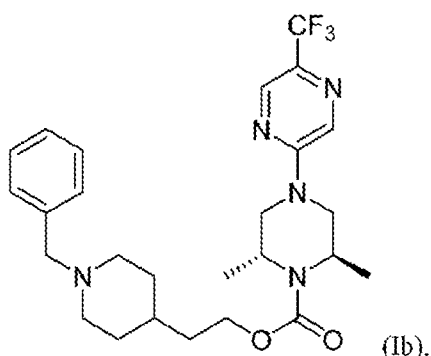
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones proporcionan el Compuesto 1, que tiene una estructura de la siguiente Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Algunas realizaciones proporcionan el Compuesto 2, que tiene una estructura de la siguiente Fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Algunas realizaciones proporcionan una sal farmacéuticamente aceptable de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1, representado por la Fórmula (Ia)). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácidos. En algunas realizaciones, el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *terc*-butilacético, laurilsulfúrico, glucónico, oxálico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico y mucónico. En una realización más, el ácido es ácido clorhídrico. En otra realización adicional, el ácido es ácido oxálico.

25 Algunas realizaciones proporcionan una sal farmacéuticamente aceptable de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 2, representado por la Fórmula (Ib)). En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácidos. En algunas realizaciones, el ácido se selecciona de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etanodisulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *terc*-butilacético, laurilsulfúrico, glucónico, oxálico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico y mucónico. En una realización más, el ácido es ácido clorhídrico. En otra realización adicional, el ácido es ácido oxálico.

40 Como se usa en el presente documento, el Compuesto 1, representado por la Fórmula (Ia), se denomina (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo. Como alternativa, el Compuesto 1 también se denomina (2*S*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo o *cis*-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, tener uno o más estereocentros) o racémicos. Se incluyen todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a menos que se indique lo contrario. Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en el presente documento que tenga uno o más centros quirales, si una estereoquímica absoluta no está indicada expresamente, cada centro puede ser independientemente de configuración *R* o configuración *S* o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, una mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. La preparación de formas enantioméricamente puras o enantioméricamente enriquecidas puede lograrse mediante resolución de mezclas racémicas o usando materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos o mediante síntesis estereoselectiva o estereoespecífica. Las definiciones estereoquímicas están disponibles en E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander "Stereochemistry of Organic Compounds" John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1994. En algunas realizaciones, cuando el compuesto de la invención es quiral o incluye de otro modo uno o más estereocentros, el compuesto se puede preparar con un exceso enantiomérico o exceso diastereomérico superior a aproximadamente el 75 %, superior a aproximadamente el 80 %, superior a aproximadamente el 85 %, superior a aproximadamente el 90 %, superior a aproximadamente el 95 % o superior a aproximadamente el 99 %.

La resolución de mezclas racémicas de los compuestos se puede realizar mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sales ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas *D* y *L* del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbencilamina (por ejemplo, formas *S* y *R*, o formas disatereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, *N*-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de las mezclas racémicas también se puede realizar mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición del disolvente de elución adecuada.

En algunas realizaciones, se puede preparar un compuesto de la invención que tenga al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 30 %, al menos aproximadamente el 40 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 99 % o al menos aproximadamente el 99,9 % de exceso enantiomérico, o un exceso enantiomérico exceso dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores.

Los compuestos descritos en el presente documento también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado del intercambio de un enlace sencillo con un doble enlace adyacente junto con la migración simultánea de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen los pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1*H*- y 3*H*-imidazol, 1*H*-, 2*H*- y 4*H*-1,2,4-triazol, 1*H*- y 2*H*-isoindol y 1*H*- y 2*H*-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada.

Formas de solvato

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse junto con otras sustancias, tales como agua y disolventes, por ejemplo, en forma de hidratos o solvatos. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en el presente documento y sales de los mismos pueden presentarse en diversas formas y pueden, por ejemplo, adoptar la forma de solvatos, incluyendo hidratos.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a una forma sólida de un compuesto de la presente invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), que incluye una o más moléculas de un disolvente en cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Cuando el solvente es agua, el solvato es un hidrato. Como alternativa, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. El disolvente orgánico incluye, pero sin limitación, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *t*-butanol, acetona, etil metil cetona, 4-metil-2-pentanona, ciclohexanona, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetato de etilo.

Los procesos para preparar un solvato de un compuesto de la presente invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) pueden incluir: (a) reacción de un compuesto de la presente invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con un disolvente; (b) precipitación de un complejo a partir de una solución de un compuesto de la presente invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente; y (c)

crystalización de un complejo a partir de una solución de un compuesto de la presente invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente. El solvato puede estar en forma cristalina. Como alternativa, el solvato puede estar en forma amorfa.

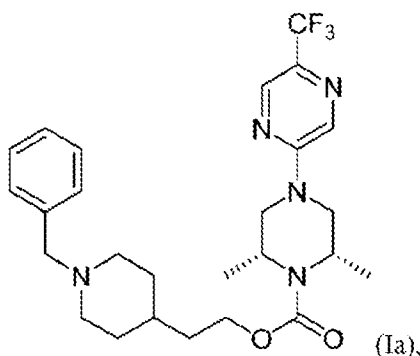
5 Formas polimorfas

Los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar en cualquier forma de estado sólido, tal como forma cristalina, forma amorfa, etc. Por lo tanto, a menos que se indique claramente lo contrario, la referencia en la memoria descriptiva a compuestos y sales de los mismos debe entenderse como lectura sobre cualquier forma en estado sólido del compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden caracterizarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, difracción de rayos X en polvo (PXRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA).

Como se usa en el presente documento para describir un pico en un termograma DSC, la expresión "temperatura de inicio" se refiere a la temperatura a la que la tangente del pico se cruza con el valor inicial extrapolado.

Forma I de (2R, 6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma cristalina de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), representado por la Fórmula (Ia):



en donde la forma cristalina es la Forma I.

La Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene uno o más picos de difracción de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta seleccionados de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta seleccionados de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2 y 23,4±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de 6,3±0,2, 17,2±0,2, 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2 y 17,2±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2 y 18,0±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de 6,3±0,2 y 18,5±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 17,2±0,2 y 18,0±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de 17,2±0,2 y 18,5±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de 17,2±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,0±0,2 y 18,5±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,0±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2 y 18,0±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2 y 18,5±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 6,3±0,2, 17,2±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 17,2±0,2, 18,0±0,2 y 18,5±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 17,2±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 17,2±0,2, 18,0±0,2 y 23,4±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,0±0,2, 18,5±0,2 y 23,4±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un difractograma PXRD como se muestra en la figura 1. En algunas realizaciones, la Forma I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un difractograma PXRD sustancialmente similar al que se muestra en la figura 1. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta ±0,2 aunque la intensidad absoluta y/o relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

La Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo puede tener un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC). En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 2. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura de inicio en un termograma DSC puede variar hasta ±3 °C y la entalpía puede variar hasta ±2 J/g.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 91,6±3 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 91,6±2 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 91,6±1 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-

carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 2$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 1$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 2 %, inferior al 1,5 %, inferior al 1 % o inferior al 0,8 % hasta aproximadamente 115 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 2 %, inferior al 1,5 %, inferior al 1 % o inferior al 0,8 % hasta aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 2 %, inferior al 1,5 %, inferior al 1 % o inferior al 0,8 % hasta aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 2 %, inferior al 1,5 %, inferior al 1 % o inferior al 0,8 % hasta aproximadamente 130 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 130 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 2. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ± 10 %.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
- un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
- un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
- un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
- un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
- un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
- un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
- un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una

temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con picos en un ángulo 2-theta de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 120 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 130 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;
un termograma DSC que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y
un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 2.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

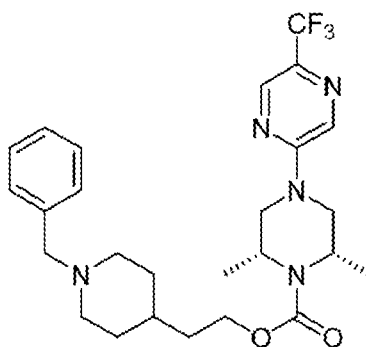
un difractograma PXRD como se muestra en la figura 1;
un termograma DSC como se muestra en la figura 2; y
un termograma TGA como se muestra en la figura 2.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 1;
un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 2; y
un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 2.

Forma II de (2R, 6S)-2, 6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma cristalina de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), representado por la Fórmula (Ia):



(Ia), en donde la forma cristalina es la Forma II.

picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ y $21,7 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $16,0 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Compuesto 1 tiene un difractograma PXRD como se muestra en la figura 3. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un difractograma PXRD sustancialmente similar al que se muestra en la figura 3. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta $\pm 0,2$ aunque la intensidad absoluta y/o relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 4. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 4. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura en un termograma DSC puede variar hasta ± 3 °C y la entalpía puede variar hasta ± 2 J/g.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende solo un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende solo un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende solo un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y está sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente libre" significa que la altura del pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C es inferior al 5 % de la altura del pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Compuesto 1 tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 130 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 140 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 %, inferior al 0,2 %, inferior al 0,1 % o inferior al 0,05 % hasta aproximadamente 150 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Compuesto 1 tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,3 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,5 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta aproximadamente 135 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Compuesto 1 tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 130 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 135 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 140 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 150 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de Compuesto 1 tiene un termograma TGA como se muestra en la

figura 4. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 4. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ± 10 %.

- 5 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

- 10 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C.

- 15 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

- 20 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 25 un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

- 30 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 35 un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

- 40 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 45 un difractograma PXRD con picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 135 °C.

- 50 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

- 55 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta aproximadamente 140 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 60 un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

- 65 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 140 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 5 un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;
 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y
 un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 4.

- 10 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 15 un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;
 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y
 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 140 °C.

- 20 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;
 25 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y
 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 140 °C.

- En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 30 un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados;
 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y
 35 un termograma TGA con una pérdida de peso inferior al 0,2 % hasta aproximadamente 140 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- 40 un difractograma PXRD como se muestra en la figura 3;
 un termograma DSC como se muestra en la figura 4; y
 un termograma TGA como se muestra en la figura 4.

- 45 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 3;
 un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 4; y
 50 un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 4.

Forma I de oxalato de (2R, 6S)-2, 6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)

- 55 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma cristalina de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), en donde la forma cristalina es la Forma I.

- La Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, la Forma I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene uno o más picos de difracción de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de $14,9 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ y $19,8 \pm 0,2$ grados.

- 65 En algunas realizaciones, la Forma I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene picos de difracción de PXRD característicos en un

realizaciones, la Forma I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRd característicos en un ángulo 2-theta de 14,9±0,2, 16,9±0,2 y 19,8±0,2 grados.

- 5 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un difractograma PXRd como se muestra en la figura 5. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un difractograma PXRd sustancialmente similar al que se muestra en la figura 5. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta ±0,2 aunque la intensidad absoluta y/o
10 relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

- En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 6. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 6. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura en un termograma DSC puede variar hasta ±3 °C y la entalpía puede variar hasta ±2 J/g.

- 20 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±2 °C. En algunas
25 realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±1 °C.

- 30 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma TGA como se muestra en la figura 6. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 6. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ±10 %.

- 35 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 40 un difractograma PXRd con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 14,9±0,2, 16,9±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2 y 19,8±0,2 grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C.

- 45 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRd con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 14,9±0,2, 16,9±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2 y 19,8±0,2 grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C.

- 50 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 55 un difractograma PXRd con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 14,9±0,2, 16,9±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2 y 19,8±0,2 grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C.

- 60 En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRd con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 14,9±0,2, 16,9±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2 y 19,8±0,2 grados; y
65 un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 5 un difractograma PXRD con picos en un ángulo 2-theta de 14,9±0,2, 16,9±0,2, 18,5±0,2, 18,8±0,2 y 19,8±0,2 grados; y
- un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 121,8±3 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD como se muestra en la figura 5;
- un termograma DSC como se muestra en la figura 6; y
- 15 un termograma TGA como se muestra en la figura 6.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 20 un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 5;
- un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 6; y
- un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 6.

25 *Forma II de oxalato de (2R, 6S)-2, 6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)*

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una forma cristalina de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), en donde la forma cristalina es la Forma II.

La Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un patrón de difracción de rayos X. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene uno o más picos de difracción de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2 y 34,9±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de 18,7±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene cuatro picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2 y 23,3±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de

difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $18,7 \pm 0,2$ y $28,8 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $18,7 \pm 0,2$ y $34,9 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $18,7 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $23,3 \pm 0,2$ y $28,8 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $23,3 \pm 0,2$ y $34,9 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $23,3 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $28,8 \pm 0,2$ y $34,9 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $28,8 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene dos picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados.

En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos a un ángulo 2-theta seleccionado de 18,7±0,2, 23,3±0,2, 28,8±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 23,3±0,2 y 28,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 23,3±0,2 y 34,9±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 28,8±0,2 y 34,9±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 28,8±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 28,8±0,2 y 36,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 18,7±0,2, 34,9±0,2 y 36,8±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un difractograma PXRD como se muestra en la figura 7. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un difractograma PXRD sustancialmente similar al que se muestra en la figura 7. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta $\pm 0,2$ aunque la intensidad absoluta y/o relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 8. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 8. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura en un termograma DSC puede variar hasta $\pm 3^\circ\text{C}$ y la entalpía puede variar hasta $\pm 2\text{ J/g}$.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 77,6±3 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 77,6±2 °C. En algunas realizaciones,

la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 1$ °C.

- 5 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma TGA como se muestra en la figura 8. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de tiene un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 8. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ± 10 %.

- 10 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 15 un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $18,7 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 3$ °C.

- 20 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 25 un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $18,7 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 3$ °C.

- En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 30 un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $18,7 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 3$ °C.

- 35 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 40 un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $18,7 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 3$ °C.

- 45 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD con picos en un ángulo 2-theta de $18,7 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $34,9 \pm 0,2$ y $36,8 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $77,6 \pm 3$ °C.

- 50 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- 55 un difractograma PXRD como se muestra en la figura 7;
un termograma DSC como se muestra en la figura 8; y
un termograma TGA como se muestra en la figura 8.

- 60 En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

- un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 7;
un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 8; y
un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 8.

65

ángulo 2-theta seleccionado de $11,8\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$ y $22,0\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en ángulos 2-theta de $11,8\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$ y $18,7\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $11,8\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$ y $19,7\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $11,8\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$ y $22,0\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $15,7\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$ y $19,7\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $15,7\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$ y $22,0\pm 0,2$ grados. En algunas realizaciones, la Forma III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de $18,7\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$ y $22,0\pm 0,2$ grados.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un difractograma PXRD como se muestra en la figura 9. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III tiene un difractograma PXRD sustancialmente similar al que se muestra en la figura 9. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta $\pm 0,2$ aunque la intensidad absoluta y/o relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 10. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 10. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura en un termograma DSC puede variar hasta ± 3 °C y la entalpía puede variar hasta ± 2 J/g.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $113,4\pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $113,4\pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $113,4\pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $202,4\pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $202,4\pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $202,4\pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $214,9\pm 3$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $214,9\pm 2$ °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina II de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $214,9\pm 1$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4\pm 3$ °C, $202,4\pm 3$ °C y $214,9\pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma TGA como se muestra en la figura 10. En algunas realizaciones, la Forma cristalina III tiene un termograma TGA sustancialmente similar al

mostrado en la figura 10. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ± 10 %.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $11,8 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,0 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4 \pm 3$ °C, $202,4 \pm 3$ °C y $214,9 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $11,8 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,0 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4 \pm 3$ °C, $202,4 \pm 3$ °C, y $214,9 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $11,8 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,0 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4 \pm 3$ °C, $202,4 \pm 3$ °C y $214,9 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $11,8 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,0 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4 \pm 3$ °C, $202,4 \pm 3$ °C y $214,9 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con picos en ángulos 2-theta de $11,8 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$ y $22,0 \pm 0,2$ grados; y
un termograma DSC que comprende uno o más picos con una temperatura de inicio seleccionada de $113,4 \pm 3$ °C, $202,4 \pm 3$ °C y $214,9 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD como se muestra en la figura 9;
un termograma DSC como se muestra en la figura 10; y
un termograma TGA como se muestra en la figura 10.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina III de oxalato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 9;
un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 10; y
un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 10.

*Forma I de clorhidrato de (2*R*, 6*S*)-2, 6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)*

bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 16,6±0,2, 19,4±0,2 y 19,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 16,6±0,2, 19,4±0,2 y 22,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 16,6±0,2, 19,4±0,2 y 25,7±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 19,4±0,2, 19,8±0,2 y 22,8±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 19,4±0,2, 19,8±0,2 y 25,7±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 19,8±0,2, 22,8±0,2 y 25,7±0,2 grados. En algunas realizaciones, la Forma I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene tres picos de difracción de PXRD característicos en un ángulo 2-theta de 19,4±0,2, 22,8±0,2 y 25,7±0,2 grados.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un difractograma PXRD como se muestra en la figura 11. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un difractograma PXRD sustancialmente similar al que se muestra en la figura 11. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que los valores numéricos de los ángulos 2-theta pueden variar hasta ±0,2 aunque la intensidad absoluta y/o relativa de cada pico puede variar sustancialmente.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC como se muestra en la figura 12. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 12. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la temperatura en un termograma DSC puede variar hasta ±3 °C y la entalpía puede variar hasta ±2 J/g.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 135,6±3 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 135,6±2 °C. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 135,6±1 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene un termograma TGA como se muestra en la figura 12. En algunas realizaciones, la Forma cristalina I tiene un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 12. Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente similar" significa que la curva de % en peso-temperatura en un termograma TGA puede variar hasta ±10 %.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 16,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 22,8±0,2 y 25,7±0,2 grados; y

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 135,6±3 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con dos o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de 16,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 22,8±0,2 y 25,7±0,2 grados; y

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de 135,6±3 °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas

de:

un difractograma PXRD con tres o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $16,6 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ y $25,7 \pm 0,2$ grados; y

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $135,6 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con cuatro o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $16,6 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ y $25,7 \pm 0,2$ grados; y

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $135,6 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD con picos en un ángulo 2-theta de $16,6 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ y $25,7 \pm 0,2$ grados; y

un termograma DSC que comprende un pico con una temperatura de inicio de $135,6 \pm 3$ °C.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD como se muestra en la figura 11;

un termograma DSC como se muestra en la figura 12; y

un termograma TGA como se muestra en la figura 12.

En algunas realizaciones, la Forma cristalina I de clorhidrato de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) tiene una o más características seleccionadas de:

un difractograma PXRD sustancialmente similar al mostrado en la figura 11;

un termograma DSC sustancialmente similar al mostrado en la figura 12; y

un termograma TGA sustancialmente similar al mostrado en la figura 12.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 % o al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos de la invención o una sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

En otra realización, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para antagonizar un receptor muscarínico en una célula que comprende poner en contacto la célula y un compuesto de Fórmula I, incluyendo los compuestos específicos descritos en el presente documento, durante un tiempo suficiente y en condiciones apropiadas para permitir la interacción entre la célula y el compuesto. En determinadas realizaciones, la célula está en un sujeto que necesita tratamiento con un compuesto divulgado en el presente documento. Por ejemplo, el sujeto puede tener o estar en riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno neurológico, incluyendo enfermedades, afecciones y trastornos neurológicos cognitivos y del movimiento. En determinadas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en métodos para prevenir (es decir, reducir la probabilidad de aparición de) o tratar la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia; enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, discinesias, distonía, corea, discinesia inducida por levodopa, parálisis cerebral y parálisis supranuclear progresiva, y enfermedad de Huntington, incluyendo corea asociada con la enfermedad de Huntington. Un experto en la técnica médica o neurológica apreciará fácilmente que muchas de las enfermedades neurológicas mencionadas anteriormente tienen tanto déficits cognitivos como deficiencias de movimiento o dificultades asociadas con ellas.

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa ± 20 % del valor indicado, e incluye más específicamente valores de ± 10 %, ± 5 %, ± 2 % y ± 1 % del valor indicado.

Además, se entiende que, cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más dobles enlaces (por ejemplo, C=C, C=N y similares) u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos descritos en el presente documento pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como una forma isomérica separada.

Variantes isotópicas

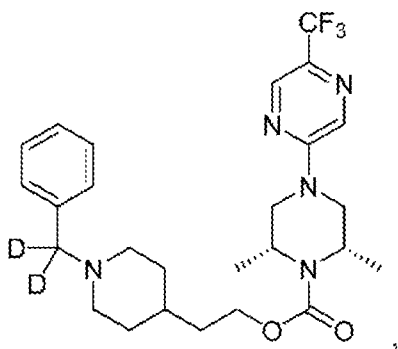
Los compuestos divulgados y descritos en el presente documento permiten que los átomos en cada posición del compuesto tengan independientemente distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza o una distribución isotópica en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Un elemento químico particular tiene un número atómico definido por la cantidad de protones dentro del núcleo del átomo. Cada número atómico identifica un elemento específico, pero no el isótopo; un átomo de un elemento determinado puede tener un amplio intervalo en su número de neutrones. El número de protones y neutrones en el núcleo es el número másico del átomo, y cada isótopo de un elemento determinado tiene un número másico diferente. Un compuesto en donde uno o más átomos tienen una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza se denomina comúnmente compuesto marcado isotópicamente. Cada elemento químico representado en una estructura compuesta puede incluir cualquier distribución isotópica de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, se puede entender o divulgar explícitamente que un átomo de hidrógeno se encuentra presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que se pueda encontrar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser una distribución isotópica de hidrógeno, incluyendo, pero sin limitación, protio (^1H) y deuterio (^2H) en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza y en cantidades proporcionales diferentes a las que habitualmente se encuentran en la naturaleza. Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto abarca todas las distribuciones isotópicas potenciales para cada átomo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los ejemplos de isótopos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo. Como apreciará un experto en la técnica, cualquiera de los compuestos divulgados y descritos en el presente documento puede incluir isótopos radiactivos. Por consiguiente, también se contempla el uso de compuestos como se divulga y se describe en el presente documento, en donde uno o más átomos tienen una distribución isotópica diferente a la que normalmente se encuentran en la naturaleza, tal como ^2H o ^3H en mayor proporción, o ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C en mayor proporción que la que se encuentra en la naturaleza. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen protio (^1H), deuterio (^2H) y tritio (^3H). Los isótopos de carbono incluyen carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C) y carbono-14 (^{14}C). Los isótopos de nitrógeno incluyen nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N) y nitrógeno-15 (^{15}N). Los isótopos de oxígeno incluyen oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O) y oxígeno-18 (^{18}O). Los isótopos de flúor incluyen flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F) y flúor-19 (^{19}F). Los isótopos de fósforo incluyen fósforo-31 (^{31}P), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), fósforo-34 (^{34}P), fósforo-35 (^{35}P) y fósforo-36 (^{36}P). Los isótopos de azufre incluyen azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S) y azufre-38 (^{38}S). Los isótopos de cloro incluyen cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl) y cloro-37 (^{37}Cl). Los isótopos de bromo incluyen bromo-75 (^{75}Br), bromo-76 (^{76}Br), bromo-77 (^{77}Br), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br) y bromo-82 (^{82}Br). Los isótopos de yodo incluyen yodo-123 (^{123}I), yodo-124 (^{124}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-131 (^{131}I) y yodo-135 (^{135}I). En algunas realizaciones, los átomos en cada posición del compuesto tienen una distribución isotópica para cada elemento químico en cantidades proporcionales a las que se encuentran habitualmente en la naturaleza. En algunas realizaciones, un átomo en una posición del compuesto tiene una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza). En algunas realizaciones, los átomos en al menos dos posiciones del compuesto tienen independientemente una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza). En algunas realizaciones, los átomos en al menos tres posiciones del compuesto tienen independientemente una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza). En algunas realizaciones, los átomos en al menos cuatro posiciones del compuesto tienen independientemente una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza). En algunas realizaciones, los átomos en al menos cinco posiciones del compuesto tienen independientemente una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza). En algunas realizaciones, los átomos en al menos seis posiciones del compuesto tienen independientemente una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales diferentes a las que normalmente se encuentran en la naturaleza (teniendo los átomos restantes una distribución isotópica para un elemento químico en cantidades proporcionales a las que normalmente se encuentran en la naturaleza).

Determinados compuestos, por ejemplo, aquellos que tienen isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C incorporados, son también útiles en los ensayos de distribución de fármaco o sustrato en tejidos. Los isótopos de tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los compuestos con isótopos tales como el deuterio (^2H) en cantidades proporcionales mayores que las que normalmente se encuentran en la naturaleza pueden ofrecer determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosis reducidos. Los compuestos marcados isotópicamente generalmente se pueden preparar realizando procedimientos practicados rutinariamente en la técnica. Hay métodos fácilmente disponibles para medir dichas perturbaciones o enriquecimientos de isótopos, tales como, espectrometría de masas, y para isótopos que son radioisótopos están disponibles métodos adicionales, tales como, radiodetectores usados junto con HPLC o GC.

Como se usa en el presente documento, "variante isotópica" significa un compuesto que contiene una proporción no natural de un isótopo en uno o más de los átomos que constituyen tal compuesto. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitación, protio (^1H), deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-14 (^{14}O), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), flúor-17 (^{17}F), flúor-18 (^{18}F), fósforo-31 (^{31}P), fósforo-32 (^{32}P), fósforo-33 (^{33}P), azufre-32 (^{32}S), azufre-33 (^{33}S), azufre-34 (^{34}S), azufre-35 (^{35}S), azufre-36 (^{36}S), cloro-35 (^{35}Cl), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), bromo-79 (^{79}Br), bromo-81 (^{81}Br), yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I), yodo-127 (^{127}I), yodo-129 (^{129}I) y yodo-131 (^{131}I). En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto está en una forma estable, es decir, no radiactiva. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitación, hidrógeno (^1H), deuterio (^2H), carbono-12 (^{12}C), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-14 (^{14}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-16 (^{16}O), oxígeno-17 (^{17}O) y oxígeno-18 (^{18}O). En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto está en una forma inestable, es decir, radiactiva. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto de la invención contiene proporciones no naturales de uno o más isótopos, incluyendo, pero sin limitación, tritio (^3H), carbono-11 (^{11}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), oxígeno-14 (^{14}O) y oxígeno-15 (^{15}O). Se entenderá que, en un compuesto como se proporciona en el presente documento, cualquier hidrógeno puede incluir ^2H como forma isotópica principal, como ejemplo, o cualquier nitrógeno puede incluir ^{15}N como forma isotópica principal, como ejemplo, y cualquier oxígeno puede incluir ^{18}O como forma isotópica principal, como ejemplo. En determinadas realizaciones, una "variante isotópica" de un compuesto contiene una proporción no natural de deuterio (^2H).

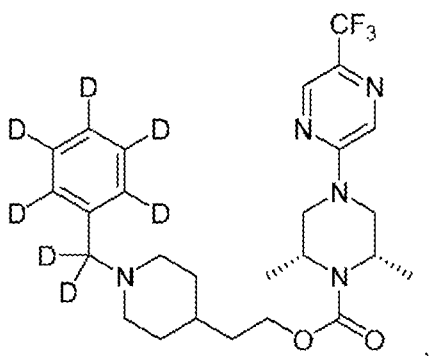
Con respecto a los compuestos proporcionados en el presente documento, cuando una posición atómica particular se indica como que tiene deuterio o "D" o "d", se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente superior a la abundancia natural del deuterio, que es aproximadamente el 0,015 %. Una posición indicada como que tiene deuterio típicamente tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de, en determinadas realizaciones, al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio) en cada posición indicada con deuterio.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto que tiene una estructura de la siguiente fórmula:



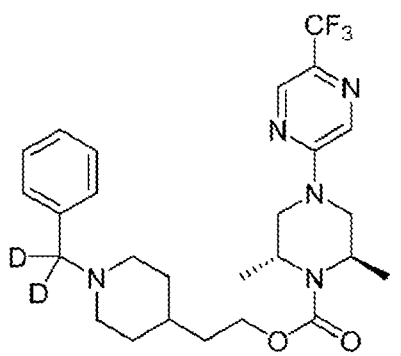
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones proporcionan un compuesto que tiene una estructura de la siguiente fórmula:



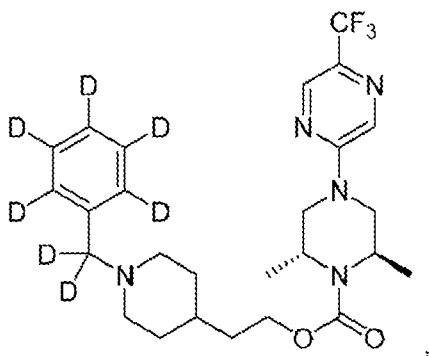
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto que tiene una estructura de la siguiente fórmula:



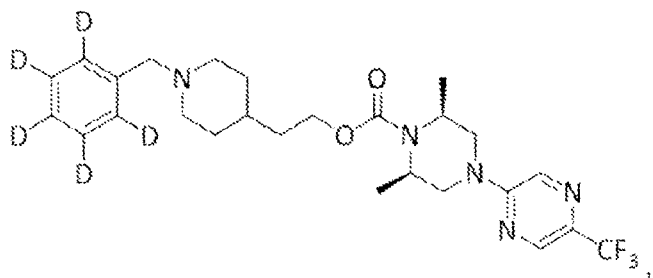
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Algunas realizaciones proporcionan un compuesto que tiene una estructura de la siguiente fórmula:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

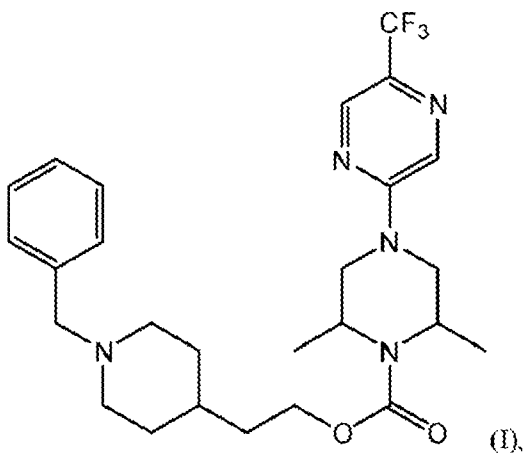
Algunas realizaciones proporcionan un compuesto que tiene una estructura de la siguiente fórmula:



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

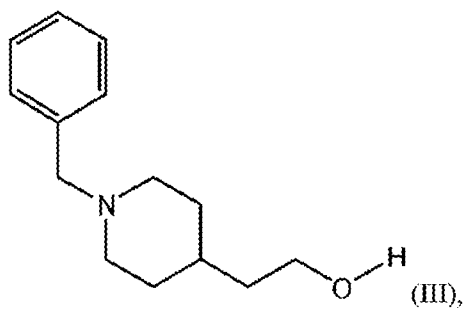
Métodos de preparación

Algunas realizaciones proporcionan un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo,

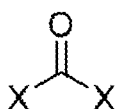


que comprende:

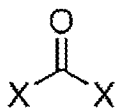
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III)



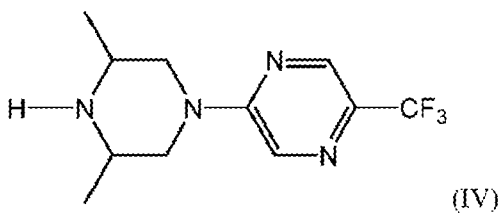
o una sal del mismo
con un reactivo de la siguiente fórmula



para formar una mezcla, en donde el reactivo

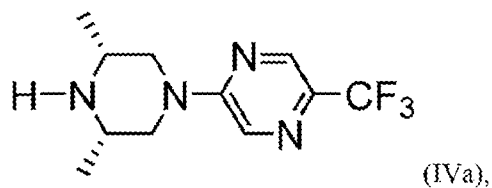


se selecciona de carbonato de N,N'-disuccinimidilo, 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno y trifosgeno; y
(b) tratar la mezcla formada en la etapa (a) con un compuesto de Fórmula (IV)



o una sal del mismo, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I).

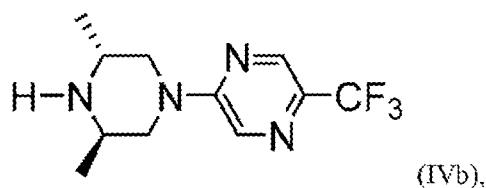
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es un compuesto de Fórmula (IVa)



o una sal del mismo.

5

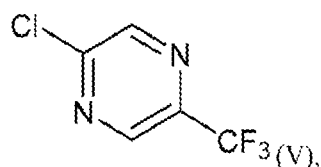
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV es un compuesto de Fórmula (IVb)



o una sal del mismo.

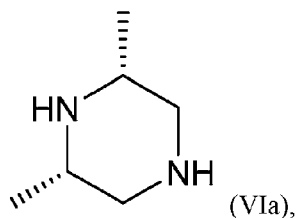
10

En algunas realizaciones, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (VIa)

15

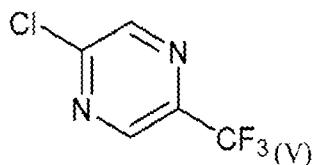


o una sal del mismo, para proporcionar una sal HCl del compuesto de Fórmula (IVa). En algunas realizaciones adicionales, el método comprende además tratar la sal HCl del compuesto de Fórmula (IVa) con una base para proporcionar una base libre del compuesto de Fórmula (IVa). En una realización más, la base se selecciona de NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, K₂CO₃, KHCO₃, Cs₂CO₃ y CsHCO₃ o una mezcla de los mismos. En otra realización adicional, la base es hidróxido de sodio.

20

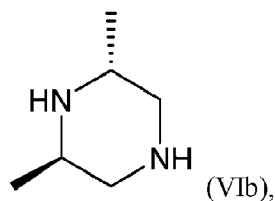
25

En algunas realizaciones, el método comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



o una sal del mismo, con un compuesto de Fórmula (VIb)

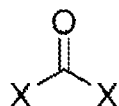
30



o una sal del mismo,

para proporcionar una sal HCl del compuesto de Fórmula (IVb). En algunas realizaciones adicionales, el método comprende además tratar la sal HCl del compuesto de Fórmula (IVb) con una base para proporcionar una base libre del compuesto de Fórmula (IVb). En una realización más, la base se selecciona de NaOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₃PO₄, K₂HPO₄, K₂CO₃, KHCO₃, Cs₂CO₃ y CsHCO₃ o una mezcla de los mismos. En otra realización adicional, la base es hidróxido de sodio.

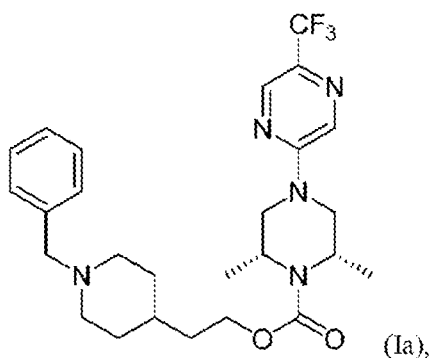
En algunas realizaciones, el reactivo



es carbonato de N,N'-disuccinimidilo.

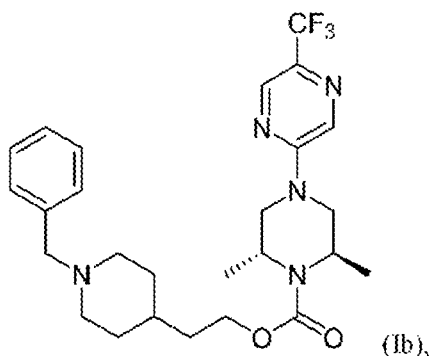
En algunas realizaciones, la etapa (b) comprende tratar la mezcla formada en la etapa (a) con un compuesto de Fórmula (IV) y una base de amina. En algunas realizaciones, la base de amina se selecciona de trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), tri-*tert*-butilpirimidina (TTBP), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N,N-dietilanilina, piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), quinuclidina, 2,6-di-*tert*-butilpiridina. En una realización más, la base de amina es N,N'-diisopropiletilamina (DIPEA).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula (Ia)



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula (Ib)



o una sal del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV), (IVa) y (IVb) no está sustancialmente aislado. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV), (IVa) y (IVb) está sustancialmente aislado.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en las moléculas diana, son de la siguiente manera:

A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente proporciona productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [^3H]: Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [^3H]: Este procedimiento ofrece productos en actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcaje por exposición a gas tritio: Este procedimiento implica exponer los precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. N-Metilación usando yoduro de metilo [^3H]: Este procedimiento se emplea normalmente para preparar productos de O-metilo o N-metilo (^3H) tratando los precursores apropiados con yoduro de metilo de alta actividad específica (^3H). Este método en general permite mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar los niveles de actividad de ^{125}I en las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares: Este procedimiento transforma una aril amina o una heteroaril amina en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato de diazonio y, posteriormente, en un compuesto marcado con ^{125}I usando Na^{125}I . Se informó un procedimiento representativo por Zhu, G-D. y colaboradores en J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I odación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como se informa por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I : Este método generalmente es un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo al producto intermedio de tri-alkylestano correspondiente usando, por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o a través de un arilo o heteroaril litio, en presencia de un haluro de trialkylestano o hexaalkyldiestano [por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Se informó un procedimiento representativo por Le Bas, M.-D. y colaboradores en J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Una forma radiomarcada de un compuesto de la invención se puede usar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, se puede evaluar la capacidad de un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) para reducir la unión de una forma radiomarcada de un compuesto divulgado en el presente documento a M4. La capacidad de un compuesto de prueba para competir con una forma radiomarcada de un compuesto de la invención por la unión a un M4 se correlaciona con su afinidad de unión.

Combinaciones de realizaciones

Se aprecia además que determinadas características de la presente divulgación, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización. Por el contrario, diversas características de la presente divulgación que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Definiciones químicas

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones se incorporan por referencia en su totalidad. En el caso en el que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, prevalecen las indicadas en esta sección.

Como se usan en el presente documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o la Nomenclatura de la Comisión sobre Bioquímica de IUPAC-IUB (véase Biochem. 11:942-944 (1972)).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en forma neutra, tal como una forma de ácido libre o de base libre. Como alternativa, los compuestos pueden usarse en forma de sales de adición de ácidos o bases. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de un compuesto que tienen un resto ácido o básico que no son biológicamente o de otro modo indeseables para su uso en un producto farmacéutico. En muchos casos, los compuestos divulgados en el presente documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la

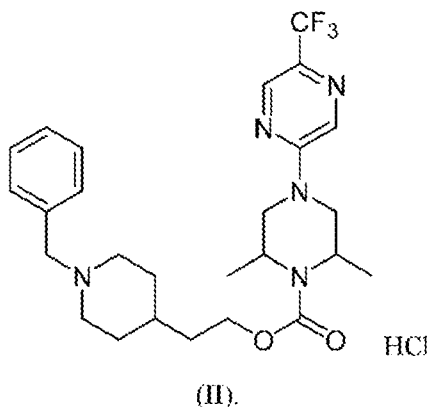
presencia de un resto ácido o básico (por ejemplo, grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos). Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables combinando un compuesto que tiene un resto básico con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Se encuentran listas de sales adecuadas en el documento WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado el 11 de septiembre de 1987; Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, pág. 1418; y J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977). Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de la presente divulgación es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable puede obtenerse a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica. Tales sales incluyen, pero sin limitación: (1) sales de adición de ácidos formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, *tert*-butilacético, laurilsulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y ácidos similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor o bien (a) se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, cinc y bario, amoniaco, o (b) se coordina con una base orgánica, tales como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoniaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilen-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, N-metilglucamina piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen además, a modo de ejemplo solamente y sin limitación, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos atóxicos, tales como hidroháluros, por ejemplo, clorhidrato y bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilopropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, alcanforato, alcanforsulfonato, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, *tert*-butilacetato, sulfato de laurilo, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares.

Preparaciones

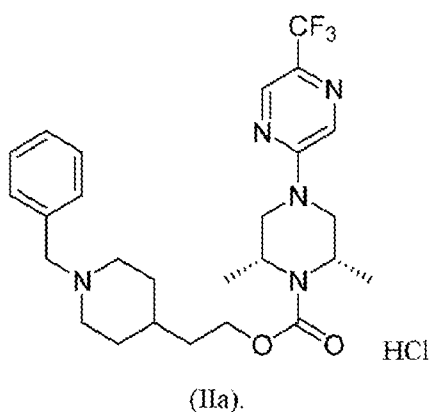
Como se usa en el presente documento, una "preparación" es el producto de un proceso usado para preparar una sal de un compuesto de Fórmula I, en donde la preparación contiene al menos otro componente además del compuesto.

Como se usa en el presente documento, una "entidad química" definida en el contexto de una "preparación" se refiere a un compuesto de Fórmula I y al menos otro componente además del compuesto. Por ejemplo, una entidad química puede ser una sal de un compuesto de Fórmula I, tal como una sal clorhidrato de un compuesto de Fórmula I.

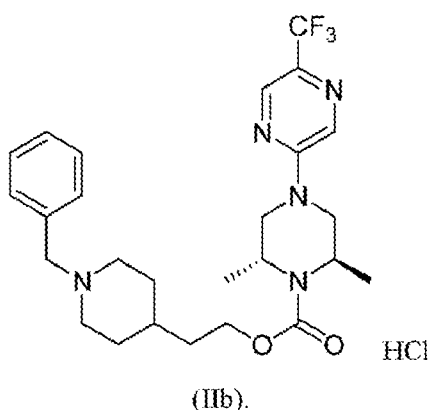
Algunas realizaciones proporcionan una preparación que comprende una sal clorhidrato de Fórmula (II):



Algunas realizaciones proporcionan una preparación que comprende una sal clorhidrato de Fórmula (IIa):



Algunas realizaciones proporcionan una preparación que comprende una sal clorhidrato de Fórmula IIb:



En algunas realizaciones, el compuesto de la preparación está presente en al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 % o el 99,9 % de exceso enantiomérico, o un exceso enantiomérico dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores. En algunas realizaciones, el compuesto de la preparación está presente en al menos el 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o el 99,9 % de exceso enantiomérico, o un exceso enantiomérico dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores.

En algunas realizaciones, la preparación comprende al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o el 93 % en peso del compuesto, o un % en peso dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores. En algunas realizaciones, la preparación comprende al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o el 93 % en peso del compuesto, o un % en peso dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores. En algunas realizaciones, la preparación comprende como máximo el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 93 % o el 95 % en peso del compuesto, o un % en peso dentro de un intervalo definido por cualquiera de los números anteriores.

En algunas realizaciones, la preparación comprende al menos el 50 % en peso del compuesto. En algunas realizaciones, la preparación está en forma de un sólido, es decir, una preparación sólida. En algunas realizaciones, la preparación se usa para preparar una composición farmacéutica.

TRASTORNOS, SÍNTOMAS, USOS, Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos divulgados y descritos en el presente documento son antagonistas del receptor muscarínico. Por consiguiente, los compuestos y sales o sus polimorfos se pueden usar en métodos para antagonizar un receptor muscarínico (por ejemplo, el receptor muscarínico 4) poniendo en contacto el receptor. En algunas realizaciones, los compuestos y sales o polimorfos de los mismos se pueden usar en métodos para antagonizar el receptor muscarínico 4 (es decir, M4) en un paciente que lo necesita mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o una sal del mismo. En algunas realizaciones, el contacto se realiza *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto es *ex vivo*.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser selectivos. Como se usa en el presente documento, el término "selectivo" significa que el compuesto antagoniza el receptor M4 con mayor afinidad o potencia, en comparación con al menos otro receptor muscarínico (por ejemplo, M1, M2, M3 y/o M5). En algunas realizaciones, la selectividad es al menos aproximadamente 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces

sobre al menos otro receptor muscarínico según se lo medido mediante los ensayos descritos en el presente documento.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir (es decir, reducir la probabilidad de que ocurra) una enfermedad/trastorno o síntoma neurológico, incluyendo, pero sin limitación, síndrome de Tourette (ST), enfermedad de Alzheimer (EA), esquizofrenia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblor, discinesias, somnolencia diurna excesiva, distonía, corea, discinesia inducida por levodopa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia sistémica múltiple (ASM), enfermedad de Huntington (EH) y corea asociada con la enfermedad de Huntington. Si bien algunas de estas enfermedades/trastornos o síntomas se consideran trastornos cognitivos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) y otras enfermedades se consideran enfermedades/trastornos neurológicos del movimiento, varias tienen deficiencias o afecciones tanto cognitivas como del movimiento asociadas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington).

La eficacia de un antagonista de los receptores muscarínicos, tal como un antagonista de M4, con respecto al tratamiento de una afección, enfermedad, trastorno o síntoma neurológico descrito en el presente documento se puede determinar fácilmente por un experto en las técnicas médicas y clínicas. Uno o cualquier combinación de métodos de diagnóstico apropiados para la enfermedad, trastorno o síntoma particular, métodos que se conocen bien por un experto en la técnica, incluyendo examen físico, autoevaluación del paciente, evaluación y seguimiento de los síntomas clínicos, realización de ensayos y métodos analíticos, incluyendo pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos y cirugía exploratoria, por ejemplo, pueden usarse para controlar el estado de salud del sujeto y la eficacia del antagonista. Los efectos de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden analizarse usando tecnologías conocidas en la técnica, tales como comparar los síntomas de pacientes que padecen o están en riesgo de padecer una enfermedad o trastorno particular que han recibido la composición farmacéutica que comprende un antagonista con los de pacientes que no fueron tratados con el antagonista o que recibieron un tratamiento con placebo.

Los compuestos divulgados en el presente documento (y sales o polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos) son útiles en el tratamiento o prevención de varias enfermedades, trastornos, afecciones o síntomas. Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el presente documento se divulga una enfermedad, trastorno o síntoma, o un método de tratamiento o prevención, dicha divulgación abarca segundos usos médicos (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o síntoma, uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo para el tratamiento de la enfermedad, trastorno o síntoma, y uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o un polimorfo del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad, trastorno o síntoma).

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) son útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o un síntoma. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) son útiles para el tratamiento o prevención de un subtipo de una enfermedad, trastorno o un síntoma. En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) son útiles para el tratamiento o prevención de un síntoma de una enfermedad o trastorno.

En el presente documento se proporciona un compuesto para su uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico con un compuesto de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos del mismo). En algunas realizaciones, es un compuesto para su uso en métodos para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico con un compuesto de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos del mismo). En algunas realizaciones, son métodos para prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico con un compuesto de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos del mismo).

En el presente documento se proporcionan compuestos de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) que son útiles para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico. En el presente documento se proporcionan compuestos de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) que son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico. En el presente documento se proporcionan compuestos de la presente invención (y sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos) que son útiles para prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico asociado con la actividad de M4.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere un compuesto para su uso en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma mediado por el receptor muscarínico 4 (M4) en un individuo, que comprende administrar a dicho individuo que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a usos de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma mediado por el receptor muscarínico 4 (M4) en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo de los mismos; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para su uso en un método de tratamiento o profilaxis del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo de los mismos; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o polimorfo de los mismos; productos farmacéuticos de la presente invención; o composiciones farmacéuticas de la presente invención; para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico mediado por el receptor muscarínico 4 (M4) en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma cristalina del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico en un paciente.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, o una forma cristalina del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico en un paciente.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico se selecciona de síndrome de Tourette (ST), enfermedad de Alzheimer (EA), esquizofrenia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblor, discinesias, somnolencia diurna excesiva, distonía, corea, discinesia inducida por levodopa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia sistémica múltiple (ASM), enfermedad de Huntington (EH) y corea asociada con la enfermedad de Huntington.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es síndrome de Tourette (ST).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es esquizofrenia.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es parálisis supranuclear progresiva.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es temblor. En algunas realizaciones adicionales, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es temblor parkinsoniano.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es parkinsonismo. En algunas realizaciones adicionales, el parkinsonismo es parkinsonismo inducido por fármacos. En algunas realizaciones adicionales, uno o más síntomas de parkinsonismo se seleccionan de temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es enfermedad de Parkinson (EP).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es demencia con cuerpos de Lewy (DCL).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es discinesia inducida por levodopa.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es enfermedad de Huntington (EH).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es somnolencia diurna excesiva.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es distonía. En algunas realizaciones, la distonía es distonía generalizada. En algunas realizaciones adicionales, la distonía generalizada es distonía de Oppenheim o la distonía DYT1. En algunas otras realizaciones adicionales, la distonía generalizada es una distonía generalizada no DYT1. En algunas realizaciones, la distonía es distonía focal. En algunas realizaciones, la distonía es causada por infecciones. En algunas realizaciones, la distonía es causada por una lesión de nacimiento. En una realización más, la lesión de nacimiento es parálisis cerebral.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico son discinesias.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico son déficits cognitivos asociados con la esquizofrenia.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es corea.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es corea asociada con la enfermedad de Huntington (EH).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es parálisis cerebral.

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico es enfermedad de Alzheimer (EA).

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y mucho más preferentemente, seres humanos. En el contexto de un ensayo clínico o experimento de cribado o actividad, el sujeto puede ser un voluntario sano o un participante sano sin un trastorno o afección subyacente mediados por M4 o un voluntario o participante que ha recibido un diagnóstico de un trastorno o afección que necesita tratamiento médico según lo determine un profesional de la salud. En el contexto fuera de un ensayo clínico, típicamente se describe como paciente un sujeto bajo el cuidado de un profesional de la salud que ha recibido un diagnóstico de un trastorno o afección.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sujeto pediátrico" se refiere a un sujeto menor de 21 años en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" se puede dividir además en varias subpoblaciones incluyendo: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (desde 1 mes a dos años de edad); niños (desde dos años de edad hasta los 12 años de edad); y adolescentes (desde 12 años de edad a 21 años de edad (hasta, aunque sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)) véanse, por ejemplo, Berhman *et al.*, Textbook of Pediatrics, 15.^a Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph *et al.*, Rudolph's Pediatrics, 21.^a Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery *et al.*, Pediatric Medicine, 2.^a ed. Baltimore: Williams y Wilkins; 1994.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al manejo médico de una enfermedad, trastorno, síntoma o afección de un sujeto (es decir, paciente) (véase, por ejemplo, el Diccionario médico de Stedman). En general, una dosis y un régimen de tratamiento adecuados proporcionan el antagonista de M4 en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico. El término "tratar" o "tratamiento" incluye retrasar, retardar, reducir o revertir una enfermedad, trastorno o un cambio fisiológico no deseado o un síntoma asociado con la enfermedad o trastorno. El término "tratar" o "tratamiento" también incluye prevenir, retrasar o retardar la expansión o gravedad de dicha enfermedad, trastorno o síntoma. Como se analiza en el presente documento, la eficacia del tratamiento mediante el uno o más antagonistas de M4 puede incluir resultados clínicos beneficiosos o deseados que comprenden, pero sin limitación, remisión, disminución o alivio de los síntomas que son resultado de o están asociados con la enfermedad o trastorno a tratar; disminución de la aparición de síntomas asociados con la enfermedad o trastorno a tratar; mejora de la calidad de vida; estado sin enfermedad más prolongado (es decir, disminuir la probabilidad o la propensión de que un sujeto presente síntomas sobre cuya base se realiza un diagnóstico de una enfermedad o trastorno); disminución del alcance de la enfermedad o trastorno; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de enfermedad o trastorno; retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad o trastorno; mejora o paliación del estado de la enfermedad o trastorno; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable; y/o supervivencia general.

Los términos "tratar" y "tratamiento" también pueden significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si un sujeto no estuviera recibiendo tratamiento. Los sujetos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la enfermedad o trastorno, así como sujetos propensos a tener o en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno, y aquellos en los que la enfermedad, afección, trastorno o síntoma debe prevenirse (es decir, disminuir la probabilidad de aparición o recidiva de la enfermedad o trastorno).

El término "prevenir", como se usa en el presente documento, significa la prevención de la aparición, recidiva o

diseminación, en su totalidad o en parte, de la enfermedad o afección como se describe en el presente documento, o un síntoma de la misma.

El término "administración" o "administrar" se refiere a un método para proporcionar una dosificación de un compuesto o formulación farmacéutica a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio. El método de administración preferido puede variar dependiendo de diversos factores, por ejemplo, los componentes de la formulación farmacéutica, el sitio de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad de una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es suficiente para lograr el efecto deseado y puede variar de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la enfermedad y la potencia del compuesto. Un efecto terapéutico es el alivio, hasta cierto punto, de uno o más de los síntomas de la enfermedad, y puede incluir curar una enfermedad. "Curar" significa que se eliminan los síntomas de la enfermedad activa. Sin embargo, ciertos efectos permanentes o a largo plazo de la enfermedad pueden existir incluso después de obtener la cura (tales como, por ejemplo, daño tisular extenso).

Composiciones farmacéuticas, formulación y formas farmacéuticas

La presente divulgación proporciona además composiciones que comprenden cualquiera de los compuestos divulgados y descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia), incluyendo compuestos específicos descritos en el presente documento) o sales farmacéuticamente aceptables o polimorfos de los mismos, y un excipiente tal como un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en los métodos para tratar enfermedades o trastornos mediados por M4. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado de la base libre de las Fórmulas (I), (Ia) y (Ib). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo. En una realización más, la sal farmacéuticamente aceptable de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo es una sal clorhidrato. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una forma cristalina de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo. En una realización más, la forma cristalina es la Forma I de Fórmula (Ia). En otra realización adicional, la forma cristalina es la Forma II de Fórmula (Ia).

Un excipiente farmacéuticamente aceptable es un material o ingrediente no tóxico e inactivo fisiológica y farmacéuticamente adecuado que no interfiere con la actividad de la sustancia farmacológica; un excipiente también puede denominarse portador. Los métodos de formulación y excipientes descritos en el presente documento son ilustrativos y no son de ninguna manera limitantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5.^a Ed., 2006, y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, Pensilvania (2005)). Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes, tampones y similares en la composición farmacéutica. Además, también pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los portadores y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un antagonista de M4, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en esta técnica puede formular adicionalmente el antagonista de M4 de una manera apropiada, y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como las divulgadas en Remington, anteriormente.

Los métodos de administración incluyen la administración sistémica de un antagonista de M4 descrito en el presente documento, preferentemente en forma de una composición farmacéutica como se ha analizado anteriormente. Como se usa en el presente documento, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral. Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Para la administración parenteral, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en soluciones de inyección acuosas que pueden contener, además del antagonista de M4, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos empleados comúnmente en tales soluciones.

Las dosis óptimas descritas en el presente documento se determinan generalmente con modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima del antagonista de M4 puede depender de la masa corporal, el peso, volumen de la sangre u otras características individuales del sujeto. Por ejemplo, un experto en la técnica médica puede considerar la afección del sujeto, es decir, el estadio de la enfermedad, la intensidad de los síntomas provocados por la enfermedad, el estado general de salud, así como la edad, el sexo y el peso, y otros factores evidentes para un experto

en la técnica médica. En general, la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, que está presente en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2 mg por kg de peso del sujeto. En determinadas realizaciones, una dosis diaria es de aproximadamente 10-150 mg. Por lo general, se prefiere el uso de la dosis mínima que sea suficiente para proporcionar una terapia eficaz. Generalmente, se puede controlar la eficacia terapéutica en los sujetos mediante evaluación clínica y usando ensayos adecuados para la afección que se está tratando o previniendo, métodos que resultarán familiares para los expertos en la técnica y se describen en el presente documento. El nivel de un compuesto que se administra a un sujeto puede controlarse determinando el nivel del compuesto en un fluido biológico, por ejemplo, en la sangre, fracción sanguínea (por ejemplo, plasma, suero) y/o en la orina y/u otra muestra biológica del sujeto. Cualquier método puesto en práctica en la técnica para detectar el compuesto puede usarse para medir el nivel del compuesto durante el curso de un régimen terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que comprenden al menos uno de los compuestos antagonistas de M4 descritos en el presente documento pueden administrarse a un sujeto que lo necesite por una cualquiera de varias vías que suministran de manera eficaz una cantidad eficaz del compuesto. Dichas vías de administrativas incluyen, por ejemplo, oral, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, intracavernosa), entérica, rectal, intranasal, bucal, sublingual, intramuscular y transdérmica.

Las preparaciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniformemente el uno o más compuestos con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y, a continuación, si es necesario, procesando la mezcla, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, dando a la mezcla resultante una forma deseada para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Pueden usarse excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, adyuvante, portador, agentes humectantes aceptables, lubricantes para comprimidos y disgregantes en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. A las preparaciones líquidas se les pueden añadir aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, saborizantes y colorantes. Las formas farmacéuticas parenterales pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando por filtración la solución antes de la liofilización, o simplemente llenando y sellando un vial o ampolla apropiados.

Como se usa en el presente documento, "sustancia farmacológica", definida en el contexto de una "composición farmacéutica", se refiere a un componente de una composición farmacéutica tal como uno cualquiera de los compuestos como se divulga y se describe en el presente documento que proporciona el efecto farmacológico primario, a diferencia de un "principio inactivo" que generalmente se reconocerá que no proporciona ningún beneficio terapéutico.

Como se usa en el presente documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia que se añade a una composición para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente y se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, puede usarse un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará mediante inyección, ingestión o inhalación. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es un material o ingrediente no tóxico e inactivo fisiológica y farmacéuticamente adecuado que no interfiere con la actividad de la sustancia farmacológica. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Rowe *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5.^a Ed., 2006, y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, Pensilvania (2005)). Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes, tampones y similares en la composición farmacéutica. Además, también pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los portadores y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. En algunas realizaciones, los diluyentes pueden ser una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato. Las composiciones también se pueden formular en forma de cápsulas, gránulos o comprimidos que contienen, además de un compuesto como se divulga y se describe en el presente documento, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un experto en esta técnica puede formular además un compuesto como se divulga y se describe en el presente documento de manera apropiada y de acuerdo con prácticas aceptadas, tales como las divulgadas en Remington, anteriormente.

Al elaborar composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, la sustancia farmacológica típicamente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se incluye dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobre, papel u otro recipiente.

Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para la sustancia farmacológica. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como en un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, por ejemplo, hasta el 10 % en peso de la sustancia farmacológica, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Para preparar composiciones farmacéuticas en forma sólida tales como polvos, comprimidos, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables, un excipiente puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además de la sustancia farmacológica, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y la sustancia farmacológica se dispersa homogéneamente en la misma, como mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de ese modo solidifica.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además de la sustancia farmacológica, tales portadores que se conocen en la técnica como apropiados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular en forma de soluciones en solución de polietilenglicol acuoso. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tal como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de polvo, obtenerse mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse como una solución acuosa, una solución hidroalcohólica, una suspensión sólida, una emulsión, una suspensión liposomal o un polvo liofilizado para reconstitución. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse directamente o como una mezcla para una dilución/reconstitución adicional. La vía de administración incluye bolo intravenoso, infusión intravenosa, irrigación e instilación. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes, PEG, propilenglicol y lípidos; se pueden usar ajustes de pH usando un ácido, por ejemplo, HCl o ácido cítrico, para aumentar la solubilidad y someter las composiciones resultantes a procedimientos de esterilización adecuados conocidos en la técnica, tales como filtración aséptica. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo la sustancia farmacológica en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando la sustancia farmacológica finamente dividida en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica u otros agentes de suspensión bien conocidos.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos de Fórmula (I), y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse como geles, ungüentos, cremas o lociones, o en forma de un parche transdérmico. Además, las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden una sustancia farmacológica en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden la sustancia farmacológica en una base inerte tal

como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden la sustancia farmacológica en un portador líquido adecuado. Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, alquil éter de polioxietileno, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas se pueden basar en agua junto con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, PEG-monoestearato de glicerina y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular con alcohol isopropílico y agua, convenientemente junto con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos 0,1, al menos 0,25, al menos 0,5, al menos 1, al menos 2 o al menos el 5 % en peso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las soluciones o suspensiones pueden aplicarse directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un atomizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o una pipeta, esto se puede lograr administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización de atomización medidora.

La administración al tracto respiratorio también puede lograrse mediante una formulación en aerosol proporcionada en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de Fórmula (I), y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo, en forma de aerosoles nasales o por inhalación, esto puede realizarse, por ejemplo, usando un aerosol, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador medido o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención en forma de un aerosol se pueden preparar por procesos bien conocidos por el experto en la técnica. Para su elaboración, por ejemplo, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas usando aditivos habituales, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, dado el caso, los propulsores habituales, por ejemplo, incluyen dióxido de carbono, CFC, tales como diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante la provisión de una válvula medidora.

Como alternativa, la composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente, el portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes de blíster a partir de los cuales el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

Los compuestos de Fórmulas (I), (Ia) y (Ib), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse mediante una composición de disolución rápida o de liberación lenta, en donde la composición incluye un portador biodegradable de disolución rápida o de liberación lenta (tal como un portador polimérico y similares). Los portadores de disolución rápida o liberación lenta se conocen bien en la técnica y se usan para formar complejos que capturan en los mismos compuestos de las Fórmulas (I), (Ia), (Ib), y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y se degradan/disuelven rápida o lentamente en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.).

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de la sustancia activa. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades diferenciadas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Las composiciones se pueden formular en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosis la sustancia farmacológica o una masa equivalente de la sustancia farmacológica. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas de una formulación adecuada como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de sustancia farmacológica calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente adecuado, como se describe en el presente

documento.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden formular para proporcionar una liberación inmediata y/o programada (también denominada liberación prolongada, liberación sostenida, liberación controlada o liberación lenta) de la sustancia farmacológica después de la administración a un sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los comprimidos que incluyen compuestos de Fórmula I, o sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una diversidad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales, tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

La composición farmacéutica que comprende una sustancia farmacológica se puede formular para liberación programada. Tales composiciones generalmente pueden prepararse usando tecnología bien conocida y administrarse mediante, por ejemplo, oral, rectal o subcutánea, o mediante implantación en el sitio objetivo deseado. Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener el compuesto disperso en una matriz portadora y/o contenido dentro de un depósito rodeado por una membrana de control de velocidad. Los excipientes para uso dentro de tales formulaciones son biocompatibles y también pueden ser biodegradables. La cantidad de sustancia farmacológica contenida en una formulación de liberación sostenida depende del sitio de implantación, la velocidad y la duración esperada de la liberación, y la naturaleza de la afección que se va a tratar o prevenir.

Las formas líquidas que incluyen la sustancia farmacológica que se pueden incorporar para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleaginosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete y excipientes similares.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos está típicamente entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9 y mucho más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes anteriores puede dar como resultado la formación de sales farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una máscara facial, o una máquina de respiración de presión positiva en tienda o intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen la sustancia farmacológica. El envase puede comprender, por ejemplo, papel metalizado o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dosificador también puede estar acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por el organismo de la forma del fármaco para la administración veterinaria o a seres humanos. Dicha nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o el prospecto de producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, se disponen en un recipiente adecuado y se marcan para el tratamiento de una afección indicada.

Como se usa en el presente documento, una "dosis" o "dosificación" significa la cantidad medida de sustancia farmacológica que un paciente debe tomar de una vez. En determinadas realizaciones, cuando la sustancia farmacológica no es una base libre o ácido libre, la cantidad es el equivalente molar a la cantidad correspondiente de base libre o ácido libre.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, la sustancia farmacológica puede mezclarse con un excipiente para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de componentes. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, la sustancia farmacológica típicamente se dispersa uniformemente en toda la composición de modo que la composición se pueda

subdividir fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos y cápsulas.

Se proporcionan kits con dosis unitarias de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, normalmente en dosis orales o inyectables. Tales kits pueden incluir un recipiente que contenga la dosis unitaria, un prospecto informativo que describe el uso y los beneficios concomitantes de los fármacos en el tratamiento de condiciones patológicas de interés y, opcionalmente, un aparato o dispositivo para el suministro de la composición.

Pauta de dosificación/Cantidad

Un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada se determinará habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y similares.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un sujeto también variará dependiendo de lo que se administre, del fin de la administración, tales como profilaxis o terapia, el estado del sujeto, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un sujeto que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar, o al menos detener parcialmente, la sintomatología y/o patología de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis terapéuticamente eficaces dependerán de la enfermedad que se esté tratando, así como del criterio del médico tratante dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del sujeto y similares.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender, como sustancia farmacológica, un compuesto descrito en el presente documento o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, diversos hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales pueden encontrar uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los expertos en la técnica conocen bien los procedimientos típicos para preparar e identificar hidratos y solvatos adecuados, aparte de los mencionados en el presente documento; véase, por ejemplo, páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids", en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para administrar hidratos y solvatos de compuestos descritos en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden aislar y caracterizar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como, análisis termogravimétrico (TGA), TGA-espectroscopia de masas, TGA-espectroscopia de infrarrojos, difracción de rayos X en polvo (PXRD), valoración de Karl-Fisher, difracción de rayos X de alta resolución y similares.

Síntesis de compuestos

Los métodos detallados de síntesis de compuestos se describen en el presente documento en los Ejemplos. Un experto en la técnica química sería capaz de elaborar un compuesto de Fórmula (I), (Ia) o (Ib), incluyendo compuestos y sales específicos descritos en el presente documento, mediante estos métodos o métodos similares u otros métodos practicados por un experto en la técnica. En general, los componentes de partida son productos químicos disponibles comercialmente y pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la bibliografía química.

En general, los compuestos usados en las reacciones descritas en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles en el mercado y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales normales incluyendo Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluyendo Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Los métodos conocidos por un experto en la técnica pueden identificarse a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos de la presente divulgación, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler

et al., "Organic Functional Group Preparations", 2.^a ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2.^a ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2.^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4.^a Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los libros de referencia y tratados adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", En segundo lugar, edición revisada y ampliada (1994) John Wiley & Sons; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2.^a edición (1999) Wiley-VCH; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4.^a edición (1992) John Wiley & Sons; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience; Quin, L.D. *et al.* "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7.^a edición (2000) John Wiley & Sons; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2.^a edición (1993) Wiley-Interscience; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2019) John Wiley & Sons, en más de 95 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en volúmenes de tapa dura (86) y volúmenes electrónicos (26).

Los reactivos específicos y análogos también pueden identificarse a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (comuníquese con la American Chemical Society, Washington, D.C., para más detalles). Los productos químicos que se conocen pero que no están disponibles comercialmente en los catálogos pueden ser preparados por empresas de síntesis química personalizada de acuerdo con métodos conocidos, donde muchas de las empresas de suministro de productos químicos normales (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) ofrecen servicios de síntesis personalizada.

Abreviaturas

La memoria descriptiva incluye numerosas abreviaturas, cuyas definiciones se enumeran en la siguiente Tabla:

Abreviatura	Definición
ACN o CH ₃ CN	Acetonitrilo
ACE	Acetona
EtOAc	Acetato de etilo
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano o cloruro de metileno
e.d.	Exceso diastereomérico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido- <i>d</i> ₆
e.e.	Exceso enantiomérico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	Alcohol isopropílico
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
min	Minuto(s)
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
Pd(PPh ₃) ₄	Paladio- <i>tetraquis</i> (trifenilfosfina)
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

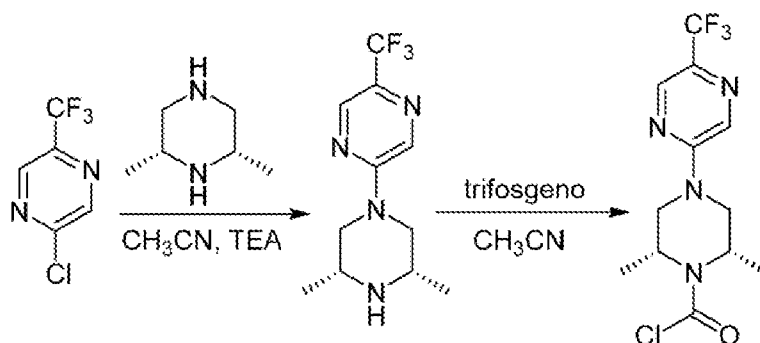
Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar las realizaciones de la divulgación. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y seguir obteniendo un resultado parecido o similar.

Preparación de compuestos

- 10 **EJEMPLO 1:** Preparación de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1), Esquema 1: Preparación de cloruro de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo

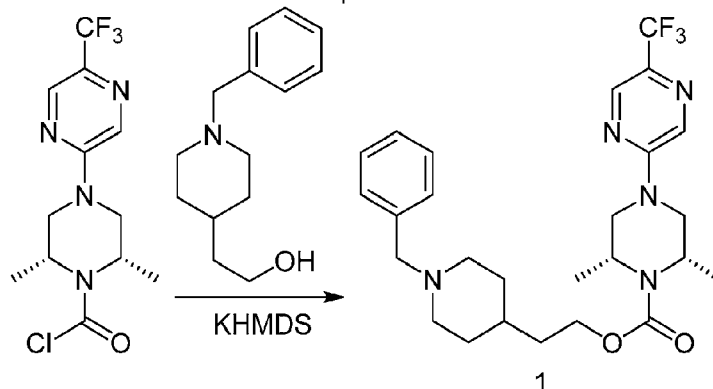
Esquema 1

Cloruro de (2*R*, 6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo

- 20 A una solución de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina (11,4 g, 100 mmol, 1,0 equiv.) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (18,3 g, 100 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (400 ml) se le añadió trietilamina (56 ml, 400 mmol, 4,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se filtró para eliminar clorhidrato de trietilamina y se concentró al vacío para proporcionar 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-(trifluorometil)pirazina en forma de un sólido de color naranja claro que se llevó adelante sin purificación adicional.
- 25 A una suspensión de 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-5-(trifluorometil)pirazina (100 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,8 l) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota trifosgeno (36 g, 120 mmol, 1,2 equiv.) seguido de piridina (12 ml, 150 mmol, 1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de la agitación durante una noche, la suspensión de color naranja claro resultante se concentró al vacío. El sólido de color naranja resultante se suspendió de nuevo en EtOAc, se agitó rápidamente durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para proporcionar cloruro de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo en forma de un sólido de color naranja claro que se llevó adelante también sin purificación adicional.

Esquema 2: Preparación de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)

Esquema 2

(2*R*, 6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo

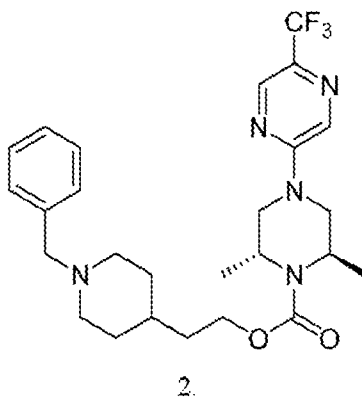
A una solución de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etan-1-ol (21 g, 96 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (0,4 l) se le añadió

KHMDS sólido (19 g, 96 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añadió cloruro de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo sólido (31 g, 96 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl sat. A continuación, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. seguido de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se cargaron columnas de gel de sílice (3 x 330 g) usando cloruro de metileno y se ejecutaron usando un gradiente creciente de acetona (al 5 % durante 5 min) seguido de un aumento gradual (5-50 %) en hexanos durante 25 min. Después de combinar todos los eluyentes de producto, el sólido de color blanco resultante se suspendió en pentano (0,75 l) y se agitó rápidamente durante una noche. El polvo de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (26 g, 51 mmol) con un rendimiento global del 53 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 5H), 4,42 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,24 (dd, *J* = 13,4, 4,2, 2H), 2,78 (d, *J* = 11,6, 2H), 1,88 (t, *J* = 12,0, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,0, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,34 (s a, 1H), 1,18 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,8, 6H). MS observada para C₂₆H₃₅F₃N₅O₂ (M + H)⁺ 506,0.

EJEMPLO 1A: Preparación de sal del ácido clorhídrico de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1, HCl)

La sal clorhidrato del Compuesto 1 se preparó disolviendo una porción de la base libre de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (3,9 g, 7,7 mmol, 1,0 equiv.) en metil *tert*-butil éter (1,0 l) y añadiendo gota a gota una solución de HCl 2,0 M en éter dietílico (4,0 ml, 8,0 mmol, 1,05 mmol) con agitación. La suspensión de color blanco resultante se concentró a sequedad, se suspendió de nuevo en pentano (1,0 l) y se agitó rápidamente durante una noche. El polvo de color blanco resultante se recogió por filtración al vacío en una atmósfera de nitrógeno, se molió con un mortero y se secó a alto vacío a 30 °C para eliminar cualquier disolvente residual. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 4,42 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 4,28-4,19 (m, 3H), 4,08 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* = 13,6, 4,3, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 12,0, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,15 (d, *J* = 6,9, 6H).

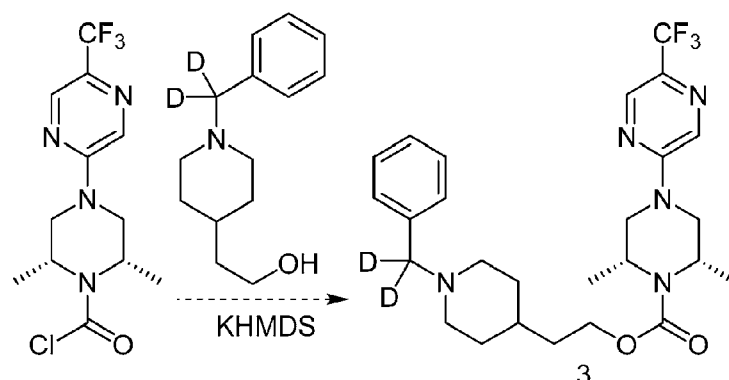
EJEMPLO 2: Preparación de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 2)



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 usando diclorhidrato de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazina en lugar de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina en el Esquema 1.

EJEMPLO 3: Preparación de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-fenilmetil-*d*₂)piperidin-4-il)etilo (Compuesto 3)

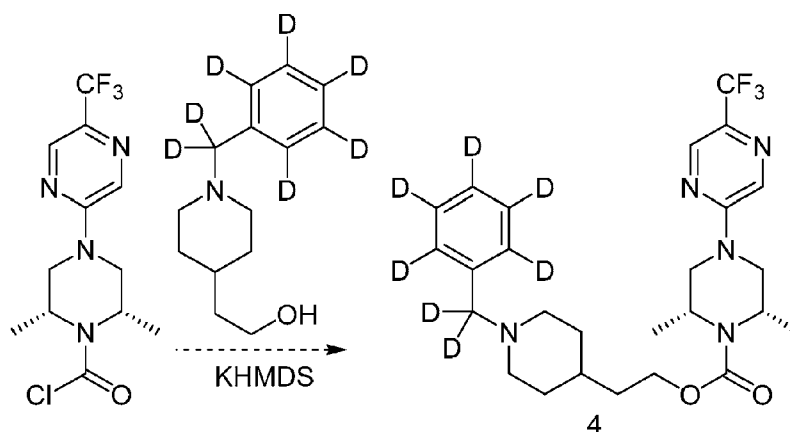
Esquema 3



A una solución de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etan-1-ol en THF seco se le añade KHMDS sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade cloruro de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con NH_4Cl sat. A continuación, la capa orgánica se lava con NaHCO_3 sat. seguido de salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para proporcionar un aislado. El aislado se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y usando un gradiente creciente de acetona (al 5 % durante 5 min) seguido de un aumento gradual (5-50 %) en hexanos durante 25 min para proporcionar (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etilo.

EJEMPLO 4: Preparación de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-((fenil- d_5)metil- d_2)piperidin-4-il)etilo (Compuesto 4)

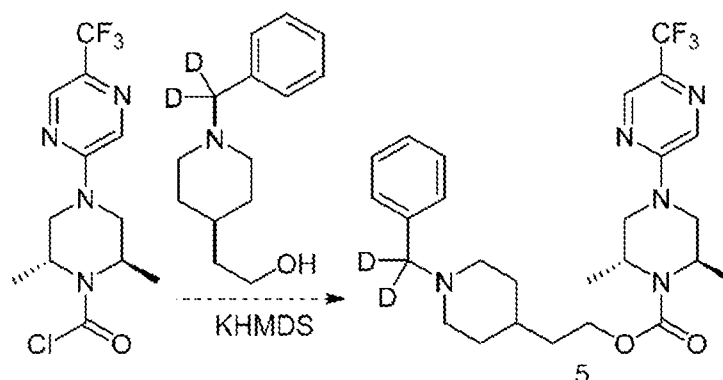
Esquema 4



A una solución de 2-(1-((fenil- d_5)metil- d_2)piperidin-4-il)etan-1-ol en THF seco se le añade KHMDS sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade cloruro de (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con NH_4Cl sat. A continuación, la capa orgánica se lava con NaHCO_3 sat. seguido de salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para proporcionar un aislado. El aislado se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y usando un gradiente creciente de acetona (al 5 % durante 5 min) seguido de un aumento gradual (5-50 %) en hexanos durante 25 min para proporcionar (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etilo.

EJEMPLO 5: Preparación de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etilo (Compuesto 5)

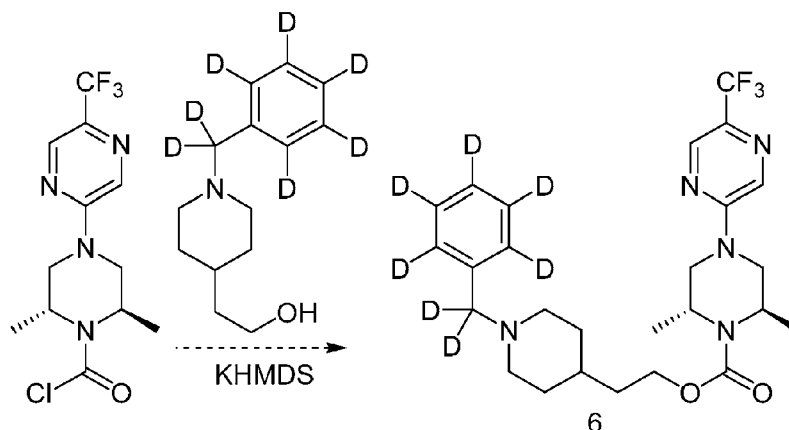
Esquema 5



A una solución de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etan-1-ol en THF seco se le añade KHMDS sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade cloruro de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con NH_4Cl sat. A continuación, la capa orgánica se lava con NaHCO_3 sat. seguido de salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para proporcionar un aislado. El aislado se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y usando un gradiente creciente de acetona (al 5 % durante 5 min) seguido de un aumento gradual (5-50 %) en hexanos durante 25 min para proporcionar (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etilo.

EJEMPLO 6: Preparación de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-((fenil- d_5)metil- d_2)piperidin-4-il)etilo (Compuesto 6)

Esquema 6



A una solución de 2-(1-((fenil- d_5)metil- d_2)piperidin-4-il)etan-1-ol en THF seco se le añade KHMDS sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade cloruro de (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carbonilo sólido y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con EtOAc y se lava con NH_4Cl sat. A continuación, la capa orgánica se lava con NaHCO_3 sat. seguido de salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se concentra para proporcionar un aislado. El aislado se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno y usando un gradiente creciente de acetona (al 5 % durante 5 min) seguido de un aumento gradual (5-50 %) en hexanos durante 25 min para proporcionar (2*R*,6*R*)-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-(fenilmetil- d_2)piperidin-4-il)etilo.

EJEMPLO 7: Ensayo de unión

La afinidad de unión (K_i) de los compuestos se midió mediante la inhibición de la unión del radioligando a las membranas de las células CHO que expresan los receptores humanos M1, M2, M3, M4 y M5. Las membranas se prepararon por cavitación con nitrógeno y centrifugación diferencial como se ha descrito previamente (Hoare *et al.*, Mol. Pharmacol. Marzo de 2003; 63(3): 751-65). El radioligando empleado fue N-metilescopolamina tritiada, usado a una concentración de 1,5 nM. Se usó una dosis-respuesta de doce concentraciones del compuesto, que variaba de 10 μM a 32 pM). El tampón de ensayo consistía en HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl_2 5 mM, ácido etilendiaminotetraacético 1 mM, pH ajustado a pH 7,4. Las membranas, el radioligando y el compuesto se incubaron juntos durante 90 minutos a 37 °C, en un volumen total de 150 μl en una placa de 96 pocillos. A continuación, el radioligando unido al receptor se recogió recolectando el ensayo sobre filtros de fibra de vidrio tratados previamente

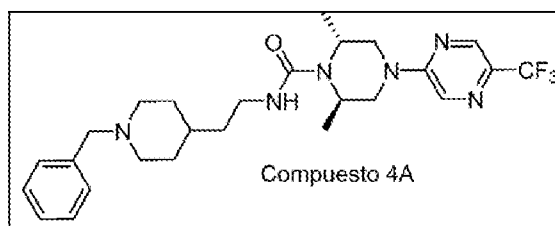
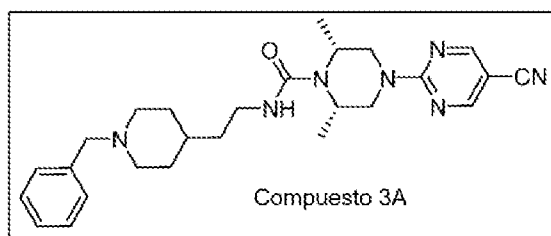
con polietilenimina para atrapar las membranas celulares, mediante filtración rápida al vacío. La recolección y el recuento de radiactividad se realizaron como se ha descrito previamente (véase, por ejemplo, Hoare *et al.*, Mol. Pharmacol. 2003 63(3):751-65; Fe de erratas en Mol. Pharmacol. julio de 2005; 68(1): 260).

- 5 Las afinidades de unión de los Compuestos 1, 2, 3A y 4A de ejemplo se presentan en la Tabla 1 a continuación. En la Tabla 1, "-" significa que el compuesto tenía una K_i frente al receptor indicado de 1 μM (1000 nM) o mayor o que no se detectó actividad frente al receptor indicado.

Tabla 1

Comp. N.º	M1	M2	M3	M4	M5
1	-	1859 nM	-	1,8 nM	-
2	-	271 nM	-	4 nM	-
3A		520 nM		3 nM	
4A		665 nM		5 nM	

10



EJEMPLO 8: Ensayo funcional

15

El antagonismo funcional de las respuestas de acetilcolina se evalúa usando un ensayo de calcio funcional basado en fluorescencia. La unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos activa las proteínas G. El receptor muscarínico 4 humano (CHRM4) se expresa de manera estable en células CHO-K1 y se cotransfecta una construcción promiscua $G\alpha_{16}$. Esta línea celular está disponible comercialmente a través de PerkinElmer (número de producto ES-213-A). Tras la unión del ligando, la activación de la subunidad $G\alpha_{16}$ induce la liberación de calcio del retículo endoplásmico. Antes del cribado del ligando, las células que expresan el receptor se cargan con un indicador de calcio fluorescente, FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices). La actividad antagonista de los compuestos se determina como la CE_{50} para la inhibición de la respuesta de acetilcolina. El tampón de ensayo usado es una solución 1:1 de tampón (solución salina equilibrada de Hank 1x más tampón HEPES 20 mM, pH 7,4) y medio celular (Ham's F-12, FBS al 10 %, 0,4 mg/ml de geneticina, 0,25 mg/ml de zeocina). El día antes del ensayo, se siembran 4×10^3 células por pocillo en una placa de ensayo en 25 μl de medio y se dejan incubar durante una noche a 37 °C y con CO_2 al 5 %. Al día siguiente, se añaden 25 μl de colorante Calcium 6 a cada pocillo y se incuban durante dos horas adicionales a 37 °C y con CO_2 al 5 %. Se añade a las células el compuesto de prueba (una dosis-respuesta de once concentraciones que varían de 10 μM a 100 pM) hasta una concentración final de DMSO del 0,56 % v/v. Una hora más tarde, el instrumento añade acetilcolina hasta una concentración final de 100 nM y la fluorescencia dependiente del flujo de calcio se mide en tiempo real. La concentración de acetilcolina usada es la que estimula el 80 % de la respuesta máxima.

EJEMPLO 9: Ensayo de electrofisiología

35 Se sacrifican por decapitación ratas Lister hembra adultas encapuchadas (>8 semanas) (Harlan, Reino Unido) y se extrae el cerebro y se coloca en medio de Krebs de sacarosa oxigenada enfriado con hielo que contenía (mM): sacarosa (202), KCl (2), KH_2PO_4 (1,25), MgSO_4 (10), CaCl_2 (0,5), NaHCO_3 (26), glucosa (10). El cerebro se secciona a lo largo de la línea media y se preparan cortes parasagitales de 300 μM con un micrótopo oscilante (Integralslice; Campden Instruments Ltd., Loughborough, R.U.). A continuación, los cortes se transfieren a una cámara de recuperación a temperatura ambiente que contiene solución de Krebs oxigenada (mM): NaCl (124), KCl (2), KH_2PO_4 (1,25), MgSO_4 (1), CaCl_2 (2), NaHCO_3 (26), glucosa (10). Después de al menos 1 hora de recuperación, los cortes individuales se transfieren a una cámara de registro de interfaz donde se perfunden con solución de Krebs (33 °C).

40

Los registros de potencial de campo extracelular se realizan con un amplificador Axoprobe 1A (Axon Instruments Ltd., EE. UU.) a través de una micropipeta de vidrio llena de Krebs (resistencia 2–5 MΩ) colocada en el estrato radiado de CA1, se digitalizan (10 kHz) mediante una interfaz CED1401 y se almacenan en un ordenador con el software Spike2 (Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, R.U.). Se suscitan respuestas de potencial postsináptico excitatorio de campo (fEPSP) (par de pulsos de 0,02 ms, separados por 40 ms; aplicado cada 10 s; ajustado a aproximadamente el 60 % de la respuesta máxima libre de picos) mediante un electrodo de estimulación bipolar posicionado en el estrato radiado cerca del borde CA3-CA1.

El agonista colinérgico carbacol (aza-acetilcolina, resistente a la degradación por acetilcolinesterasa) se usa para estimular los receptores muscarínicos. El receptor muscarínico M1 se bloquea usando VU0255035 5 μM, un antagonista selectivo de M1. La señal inhibitoria resultante está mediada principalmente por M4, basándose en su sensibilidad al activador M4 VU010010. El efecto de los antagonistas de M4 sobre esta inhibición de fEPSP mediada por M4 se mide añadiendo el compuesto 20 minutos antes de la aplicación de carbacol.

EJEMPLO 10: Lesiones quirúrgicas 6-OHDA y procedimientos de ensayo de comportamiento

Protocolo de lesión 6-OHDA: Se anestesian ratas macho Sprague-Dawley con isoflurano y se colocan en el marco estereotáxico. Treinta minutos antes de la inyección de 6-OHDA, las ratas recibieron desipramina (15 mg/kg, i.p.) para evitar la entrada de la toxina en las células noradrenérgicas. Se induce una lesión unilateral mediante inyecciones de 6-OHDA (8 μg/4 μl/sitio/rata; caudal de 1 μl/min; disuelto en NaCl al 0,9 % con ácido ascórbico al 0,02 %) o vehículo en el haz prosencéfalo medial izquierdo y derecho en las siguientes coordenadas: AP - 4,4 mm; L ±1,2 mm; V -7,8 mm con respecto a Bregma (Paxinos y Watson, 2007). Se deja que las ratas se recuperen durante 14 días y a continuación se les analiza la actividad locomotora inducida por la novedad (colocando a la rata en una jaula nueva, 30 min) y el comportamiento de rotación contraversivo (contralateral) inducido por apomorfina (0,2 mg/kg, s.c.).

Criterios de selección de animales de experimentación: Solo las ratas con una actividad superior a 5 vueltas/min después del tratamiento con apomorfina se incluyen en el estudio; las ratas que no cumplen los criterios se excluyen del estudio (típicamente el 20 %). A continuación, se registra la actividad de giro para cada grupo una vez por semana durante cuatro semanas consecutivas.

EJEMPLO 11: Catalepsia inducida por haloperidol

Se usan ratas Sprague-Dawley (SD) macho adultas jóvenes (175-200 gramos) de Envigo; Indianápolis, IN. A su llegada, se alojan 3 ratas por jaula en jaulas ventiladas y se aclimatan durante al menos 7 días antes de la prueba. Los animales se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h (las luces se encienden a las 06:00) con una temperatura ambiente mantenida a 22 ± 1 °C y una humedad relativa mantenida aproximadamente al 50 %. Se proporciona comida y agua a voluntad. Los animales se asignan al azar entre los grupos de tratamiento. Los experimentos se realizan durante la fase del ciclo de luz del animal.

La prueba de barra se usa para evaluar la catalepsia. Las patas delanteras de las ratas se colocan sobre una barra metálica horizontal elevada 6" por encima de una plataforma de plexiglás y se registra el tiempo durante hasta 60 segundos por prueba. La prueba finaliza cuando las patas delanteras del animal regresan a la plataforma o después de 60 segundos. La prueba se repite tres veces y el promedio de las tres pruebas se informa como el índice de intensidad de la catalepsia. Las ratas se llevan a la sala experimental durante al menos 1 h para que se aclimaten a las condiciones de la sala experimental antes de la prueba. A las ratas se les inyecta vehículo o compuesto y la catalepsia se evalúa 30 y 60 min después de la inyección de haloperidol. Los datos se analizan mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido de comparaciones *post hoc*.

EJEMPLO 12: CRIBADO DE POLIMORFOS

Se prepararon muestras añadiendo la base libre del Compuesto 1 a viales de HPLC con 200-500 μl de disolvente hasta la saturación. Los viales se colocaron en bloques de aluminio ReactiTherm con barras agitadoras. La temperatura se ajustó según fuera necesario para cada segmento, con agitación continua a velocidad media. Las muestras se agitaron y equilibraron durante ~2 semanas, y aquellas con precipitado se filtraron y secaron con filtros centrífugos de 0,22 μm. El sólido recogido se analizó mediante PXRD y se caracterizó aún más tras la identificación de una nueva forma.

Se utilizaron cuatro técnicas en este cribado:

A. Suspensión con un solo disolvente

Base libre del Compuesto 1 en disolvente puro, mantenida a 25 °C constantes durante ~2 semanas

B. Suspensión térmica de un solo solvente

Base libre del Compuesto 1 en disolvente puro, calentada a 60 °C, mantenida durante aproximadamente 1 hora y enfriada lentamente hasta 25 °C, mantenida a 25 °C constantes durante ~2 semanas

C. Suspensión de disolvente hidratado

Base libre del Compuesto 1 en disolvente con H₂O al 3 %, mantenida a 25 °C constantes durante ~2 semanas

D. Suspensión de disolvente de mezclas binarias

Base libre del Compuesto 1 en mezclas binarias de disolventes en relaciones 80/20, mantenida a 25 °C constantes durante ~2 semanas

5 En este cribado se utilizaron trece disolventes:

- Acetona (ACE)
- Acetonitrilo (ACN)
- Dimetilsulfóxido (DMSO)
- 10 ◦ Etanol (EtOH)
- Alcohol isopropílico (IPA)
- Metanol (MeOH)
- Tetrahidrofurano (THF)
- Agua (H₂O)
- 15 ◦ Cloroformo (CHL)
- Diclorometano (DCM)
- Acetato de etilo (EA)
- Hexanos (HEX)
- Tolueno (TOL)

20

Se prepararon formas salinas del Compuesto 1 de acuerdo con los siguientes procedimientos:

Forma I de oxalato

25 Se pesaron aproximadamente 20 mg del material sólido de base libre en un vial. Se añadieron 400-500 µl de ACN y la muestra se calentó a ~60 °C para disolver los sólidos. Al vial se le añadió una cantidad estequiométrica de ácido oxálico (a través de una solución 2 M preparada en agua) y la muestra se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se evaporó y los sólidos resultantes se recogieron y se analizaron. (nota: esta forma también se produce con el mismo procedimiento, pero con acetona en lugar de ACN).

30

Forma II de oxalato

Se pesaron aproximadamente 20 mg del material sólido de base libre en un vial. Se añadieron 400-500 µl de EtOH y la muestra se calentó a ~60 °C para disolver los sólidos. Al vial se le añadió una cantidad estequiométrica de ácido oxálico (a través de una solución 2 M preparada en agua) y la muestra se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se evaporó y los sólidos resultantes se recogieron y se analizaron.

35

Forma III de oxalato

40 Se pesaron aproximadamente 50 mg del material sólido de base libre en un vial. Se añadieron 400-500 µl de ACN y la muestra se calentó a ~60 °C para disolver los sólidos. Al vial se le añadió una cantidad estequiométrica de ácido oxálico (a través de una solución 2 M preparada en agua) y la muestra se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se recogieron y se analizaron.

Forma I de HCl

Se pesaron aproximadamente 20 mg del material sólido de base libre en un vial. Se añadieron 400-500 µl de THF y la muestra se calentó a ~50 °C para disolver los sólidos. Al vial se le añadió una cantidad estequiométrica 3x de HCl (a través de una solución 2 M preparada en agua) y la muestra se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se evaporó y los sólidos resultantes se recogieron y se analizaron.

50

Procedimientos de equipo**Difracción de rayos X en polvo (PXRD)**

55

El análisis PXRD se realizó en un difractómetro de rayos X en polvo Rigaku Miniflex Plus Número de serie ZD01936. Para el análisis, se añadieron ~1-5 mg de base libre del Compuesto 1 a un portamuestras de fondo cero de PXRD. El polvo se presionó suavemente con un trozo de papel de pesaje y el portamuestras se colocó en el cambiador de muestras. Parámetros de ejecución: Detector contador Miniflex, Filtro Kb, Eje de barrido Theta/2-Theta, Modo continuo, Inicio (grados) 3,0, Detención (grados) 45,0, Etapa (grados) 0,020, Velocidad (grados/min) 1,0, Giro-sí, Voltaje (kV) 30, Corriente (mA) 15. Los valores de 2θ informados pueden variar en más o menos 0,2° (es decir, ±0,2°).

60

Se entiende que las intensidades de los picos pueden variar de un difractograma a otro para la misma forma cristalina basándose en cualquier número de factores que son conocidos por los expertos en la técnica, tales como efectos de orientación preferidos, técnica de preparación, el procedimiento de montaje de la muestra, el instrumento empleado, pureza de la muestra, etc. Un experto en la técnica entendería que a pesar de las diferencias en las intensidades de

65

los picos, una forma cristalina particular puede identificarse por su pico o picos característicos.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA):

- 5 Los análisis de DSC y TGA se realizaron en el calorímetro TA Instruments Discovery 2500 con número de serie: 2500-00547 (DSC) y Discovery 5500 con número de serie: 5500-0126 (TGA). Para el análisis de DSC, se obtuvo y se registró el peso de una bandeja Tzero y una tapa Tzero. Se pesaron ~1-3 mg de base libre del Compuesto 1 en la bandeja Tzero y se presionó la tapa Tzero con unas pinzas. La bandeja se transfirió al muestreador automático DSC para su análisis. El método de análisis fue un aumento a 10 °C/min hasta justo por debajo de la temperatura de degradación. La bandeja de referencia se preparó con los mismos procedimientos, sin la base libre del Compuesto 1.

- 15 Para el análisis por TGA, se colocó una bandeja de muestras de aluminio estándar en la bandeja de TGA de platino y se taró el blanco con el instrumento. Se añadieron aproximadamente 1-5 mg de base libre del Compuesto 1 a la bandeja de aluminio estándar y se analizaron a 10 °C/min hasta ~400 °C, o hasta su completa degradación. Para TGA y DSC, las características de temperatura informadas en el presente documento pueden variar en más o menos 3 °C (es decir, ± 3 °C).

Resultados experimentales

- 20 Tabla 2. Resultados para la base libre del Compuesto 1 en disolvente puro, constante a 25 °C.

ID de la muestra	Sistema de disolventes	Forma PXRD final
A1	Acetona	II
A2	ACN	II
A3	DMSO	II
A4	EtOH	II
A5	IPA	II
A6	MeOH	II
A7	THF	II
A8	H ₂ O	II*
A9	Cloroformo	II
A10	DCM	II
A11	EA	II
A12	Hexanos	II*
A13	Tolueno	II
*Débilmente/parcialmente cristalina		

Tabla 3. Resultados para la base libre del Compuesto 1 en disolvente puro, Ciclo de calor a 60 °C.

ID de la muestra	Sistema de disolventes	Forma PXRD final
B1	Acetona	II
B2	ACN	II
B3	DMSO	II
B4	EtOH	II
B5	IPA	II
B6	MeOH	II
B7	THF	II*
B8	H ₂ O	II*
B9	Cloroformo	II

(continuación)

ID de la muestra	Sistema de disolventes	Forma PXRD final
B10	DCM	II
B11	EA	II
B12	Hexanos	II
B13	Tolueno	II
*Débilmente/parcialmente cristalina		

Tabla 4. Resultados para la base libre del Compuesto 1 en disolvente con H₂O al 3 %, constante a 25 °C.

ID de la muestra	Sistema de disolventes	Forma PXRD final
C1	H ₂ O al 3 % en acetona	II
C2	H ₂ O al 3 % en ACN	II
C3	H ₂ O al 3 % en DMSO	II
C4	H ₂ O al 3 % en EtOH	II
C5	H ₂ O al 3 % en IPA	II
C6	H ₂ O al 3 % en MeOH	II
C7	H ₂ O al 3 % en THF	II
*Débilmente/parcialmente cristalina		

Tabla 5. Resultados para la base libre del Compuesto 1 en mezclas binarias de disolventes, constante a 25 °C.

ID de la muestra	Sistema de disolventes	Forma PXRD final
D1	75/25 H ₂ O/ACN	II*
D2	50/50 H ₂ O/ACN	II*
D3	25/75 H ₂ O/ACN	II*
D4	75/25 H ₂ O/ACE	
D5	50/50 H ₂ O/ACE	II*
D6	25/75 H ₂ O/ACE	II*
*Débilmente/parcialmente cristalina		

Tabla 6. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma I de la base libre del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
6,3	26535
17,2	38018
18,0	22407
18,5	18485

(continuación)

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
23,4	23536

Tabla 7. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma II de la base libre del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
10,8	15425
16,0	37044
20,8	175363
21,7	23009
25,1	10255

Tabla 8. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma I de la sal oxalato del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
3,4	1076
7,7	427
10,0	483
11,8	624
14,0	701
14,9	22959
15,3	3558
16,0	1796
16,9	4821
18,5	6846
18,8	5562
19,8	6300
20,5	3227
21,1	3301
23,4	3261
24,0	2206
24,5	2447
25,8	684
28,2	1119
30,0	1262
32,3	1606
34,5	1470
36,6	284
37,0	888
38,1	4751

(continuación)

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
40,9	688
42,4	431
44,1	534

Tabla 9. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma II de la sal oxalato del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
3,3	1191
14,8	5970
15,2	2009
18,7	6186
23,3	10435
24,4	774
25,7	1805
28,8	13636
29,5	2279
30,3	1936
31,0	3721
34,3	1174
34,9	7923
36,8	15476
37,4	6043
37,9	3135
39,3	2090
39,7	4130
40,4	1267
42,3	1315

Tabla 10. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma III de la sal oxalato del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
4,9	1365
6,8	1124
7,8	640
8,7	3716
9,7	1844
11,8	7484
13,9	2349
15,7	5524

(continuación)

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
16,8	1438
17,6	2601
18,1	4970
18,7	8167
19,7	5033
20,2	2457
20,7	4069
22,0	5902
23,7	1205
24,6	1590
25,0	774
26,7	2181
27,6	603
28,8	674
32,5	835
34,8	218
41,7	322

Tabla 11. Picos representativos por difracción de rayos X en polvo (PXRD) de la Forma I de la sal clorhidrato del Compuesto 1.

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
3,4	748
7,5	5603
8,5	592
8,9	4793
10,7	1246
11,1	1867
11,7	562
13,4	571
13,9	5548
14,8	969
15,2	3143
15,7	2142
16,2	6618
16,6	12670
17,0	852
17,6	3857
18,3	1707

ES 2 983 860 T3

(continuación)

Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
18,8	1549
19,4	11467
19,8	11460
20,6	6913
22,0	3861
22,2	3662
22,6	6157
22,8	7950
23,0	2766
23,5	751
24,2	887
24,4	5321
24,7	1597
25,0	1014
25,4	4891
25,7	8146
26,2	1279
26,6	1279
27,6	2398
27,9	3459
29,1	5230
29,4	1914
30,6	638
31,4	1155
34,0	908
35,7	1144
36,5	1438
37,1	1652
38,6	1598
38,8	298
38,9	962
39,6	2923
41,4	628
42,1	623
42,6	528
43,6	963

(continuación)

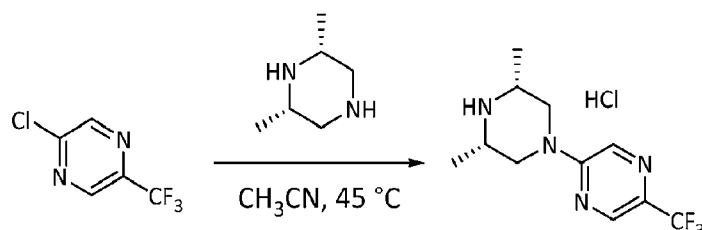
Ángulo 2-Theta (Grados)	Altura del pico (cps)
44,2	739
44,7	503

Investigación de formas adicionales

- 5 El análisis térmico sugirió que la Forma I de la base libre del Compuesto 1 parecía recrystalizarse en la Forma II de la base libre del Compuesto 1 tras el calentamiento. Se realizó una DSC modulado para investigar los acontecimientos térmicos. Se pesaron ~1-3 mg de material en una bandeja Tzero y se presionó la tapa Tzero con unas pinzas. La bandeja se transfirió al muestreador automático DSC para su análisis. El método de análisis fue un aumento a 3 °C/min a 240 °C, con una modulación de temperatura de 1,0 °C durante 60 segundos. La bandeja de referencia se preparó con los mismos procedimientos, sin la base libre del Compuesto 1. El material obtenido se analizó mediante PXRD, que parecía coincidir con el difractograma de la Forma II de la base libre del Compuesto 1.

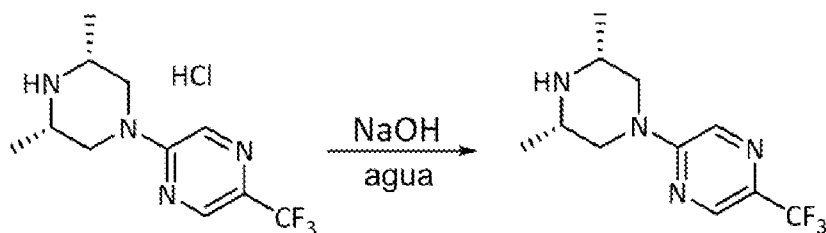
EJEMPLO 13: Preparación de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1)

Etapas 1: Preparación de clorhidrato de 2-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina



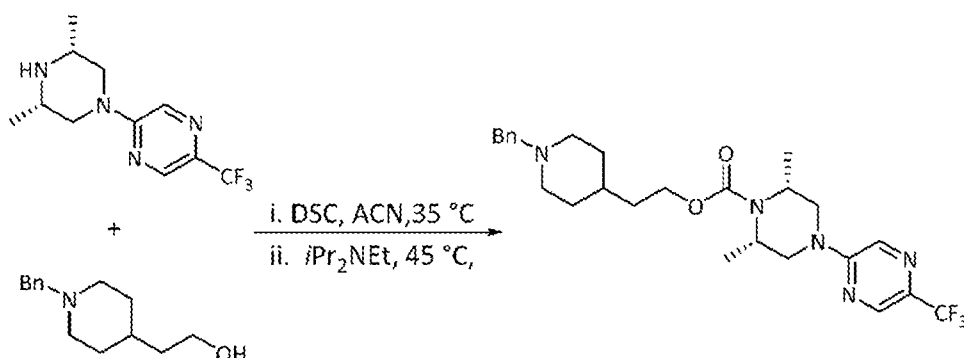
- 20 Una mezcla de *cis*-2,6-dimetilpiperazina (98,5 g, 863 mmol, 1,05 equiv.) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (150 g, 822 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (1,0 l) se agitó a 45 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y el sólido se recogió por filtración. La torta se lavó con acetonitrilo (300 ml) y el sólido se secó al vacío a 45 °C para proporcionar clorhidrato de 2-((*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina en forma de un sólido de color blanco a blanquecino (217,7 g, 89,4 % de rendimiento).

Etapas 2: Preparación de 2-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina



- 30 Una suspensión de clorhidrato de 2-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina (100 g, 337 mmol, 1 equiv.) en agua (500 ml) se calentó a 65 °C. A esta suspensión se le añadió NaOH 1 M (500 ml, 500 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se enfrió a 20 °C y el producto se recogió en forma de un sólido cristalino de color blanco (76,2 g, 90 % de rendimiento).

- 35 *Etapas 3: cis-2,6-dimetil-4-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo*



A una solución de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etan-1-ol (189,6 g, 864,4 mmol, 1,5 equiv.) en acetonitrilo (450 ml) se le añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (DSC) (90 % en peso, 254,4 g, 894 mmol, 1,55 equiv.) y la mezcla se calentó a 35 °C durante 1 h. A esta solución se le añadió (cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)pirazina (150 g, 576,3 mmol, 1 equiv.) seguido de diisopropiletilamina (200 ml, 1,15 mol, 2 equiv.) y esta suspensión se calentó a 45 °C durante >16 h. La suspensión se enfrió a 20 °C y los sólidos se aislaron por filtración. Después del secado, se aisló (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo (Compuesto 1) en forma de un sólido cristalino de color blanco (235,85 g, 81 % de rendimiento) con un patrón de PXRD coherente con la Forma II.

EJEMPLO 14: Ensayo MDCK-MDR1

Las relaciones de permeabilidad aparente y flujo de salida se generaron por Absorption Systems LLP, Exton, PA. Se cultivaron células MDCK transfectadas con MDR1 (proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos) humana como monocapas sobre membranas microporosas en placas de ensayo de 12 pocillos. Cada compuesto se evaluó a una concentración única igual a 5 µM. El tampón de ensayo consistió en una solución salina equilibrada de Hank, a pH 7,4, que contenía HEPES 10 mM y glucosa 15 mM. Se dosificó el artículo de prueba diluido en tampón de ensayo a las cámaras apicales de placas de monocapas celulares para determinar la permeabilidad apical a basolateral (A a B). La permeabilidad basolateral a apical (B a A) se determinó mediante la adición de una solución de dosificación a las cámaras basolaterales. El tampón de ensayo en las cámaras receptoras se complementó con albúmina sérica bovina al 1 % para aliviar la solubilidad y los problemas de unión no específicos. Las monocapas celulares a las que se les administró el artículo de prueba se incubaron durante 2 horas a 37 °C, CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada. Se recogieron muestras de las cámaras del donante y del receptor a las 2 horas y a continuación se prepararon para el análisis LC-MS/MS mediante ionización por electronebulización. Se recogieron mediciones duplicadas de la permeabilidad de A a B y de B a A para cada compuesto. La relación de flujo de salida se calculó usando la siguiente fórmula: $P_{apB>A}/P_{apA>B}$. Se incorporaron controles para garantizar la integridad de la monocapa celular (amarillo lucifer) y la actividad de la proteína MDR1 (digoxina). Los resultados para los Compuestos 1, 2, 3A y 4A se presentan en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12.

Comp. N.º	$P_{apA>B}$ (10 ⁻⁶ cm/s)	$P_{apB>A}$ (10 ⁻⁶ cm/s)	Relación de flujo de salida
1	15	21,3	1,42
2	17,5	24,1	1,38
3A	0,53	51,2	96,6
4A	0,55	68,6	124,7

EJEMPLO 15: Farmacocinética en ratas

Se evaluó la farmacocinética de los Compuestos 1, 2, 3A y 4A en ratas Sprague-Dawley macho después de una dosificación intravenosa (IV) u oral (PO). Partes de los estudios de Sinlife se realizaron internamente en Neurocrine Biosciences o se contrataron en Charles River Laboratories o Agilux Laboratories. Todos los estudios se realizaron de acuerdo con buenos principios científicos y procedimientos operativos estándar internos (SOP, por sus siglas en inglés). Sin embargo, los estudios fueron de naturaleza exploratoria y no se realizaron de acuerdo con las regulaciones de United States Food and Drug Administration (FDA) Good Laboratory Guidance (GLP).

Se aclimataron ratas macho adultas (8-9 semanas de edad) antes de la administración de la dosis. Para la dosificación, las ratas recibieron la dosis por vía intravenosa a través de la vena femoral o por vía oral mediante sonda nasogástrica. Se proporcionó alimento y agua a voluntad durante el período de aclimatación. Las ratas se mantuvieron en un ambiente de temperatura y humedad controladas con un fotoperíodo con un ciclo de luz a oscuridad de 12 horas. Las ratas fueron alimentadas con dosis o se dejaron en ayunas. En estudios donde que las ratas estuvieron en ayunas, se

les permitió acceder a la comida cuatro horas después de la dosis. Los resultados de los estudios farmacocinéticos en ratas se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Vías de dosificación y muestreo

Compuestos	Vía	Vía de dosificación	Vía de muestreo	Posprandial o en ayunas
3A	Bolo IV	Vena femoral	Vena yugular	Posprandial
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	En ayunas
	PO	Alimentación forzada	Vena de la cola	En ayunas
4A	Bolo IV	Vena femoral	Vena yugular	Posprandial
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	Posprandial
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	En ayunas

(continuación)

Compuestos	Vía	Vía de dosificación	Vía de muestreo	Posprandial o en ayunas
1	Bolo IV	Vena femoral	Vena yugular	Posprandial
	Infusión IV (1 h)	Vena femoral	Vena yugular	En ayunas
	PO	Alimentación forzada	Vena de la cola	Posprandial
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	En ayunas
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	En ayunas
	PO	Alimentación forzada	Vena yugular	Posprandial
2	Infusión IV (1 h)	Vena femoral	Vena yugular	Posprandial
	PO	Alimentación forzada	Vena de la cola	Posprandial

Preparación de formulaciones

Las formulaciones de dosificación se prepararon un día antes de la dosificación y se almacenaron a temperatura ambiente durante una noche.

Formulaciones IV

Dextrosa al 5 % en agua

Se preparó dextrosa en agua en una solución al 5 % (p/v). Se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. A continuación, se añadió una solución de dextrosa (5 %) para producir la concentración final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó vorticialmente para mezclar y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta la dosificación.

Hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (HPBCD) al 10 %

Se preparó una solución de hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (10 %) (p/v). Se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. A continuación, se añadió una solución de hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (10 %) para producir la concentración final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó vorticialmente para mezclar y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta la dosificación.

Formulaciones orales

Propilenglicol al 30 % (PG), PEG-400 al 20 %, metilcelulosa al 0,5 % en agua

Se preparó metilcelulosa en agua en una solución al 0,5 % (p/v). El día de la preparación, se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. Se añadió propilenglicol (30 % del volumen total (v/v)) al compuesto sólido. La mezcla de compuesto/propilenglicol se agitó vorticialmente/sometió a sonicación y se agitó para fomentar la solubilización. Una vez bien mezclada, se añadió PEG-400 (20 % del volumen total (v/v)) a la mezcla de compuesto/propilenglicol. La mezcla de PEG-400/propilenglicol/compuesto se agitó vorticialmente/sometió a sonicación adicionalmente y se agitó para fomentar una mayor solubilización. Una vez bien mezclada, una solución de metilcelulosa (0,5 % p/v) se sometió a control de calidad hasta el volumen final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó vorticialmente para mezclar y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta la

dosificación. La formulación final fue una suspensión.

Tween-80 al 5 % en metilcelulosa al 0,5 % en agua

- 5 Se preparó metilcelulosa en agua en una solución al 0,5 % (p/v). A la solución madre de metilcelulosa, se le añadió tween-80 (5 % (v/v)) y se agitó vorticialmente para que se mezclara. Para preparar la formulación final, se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. Al recipiente se le añadió un volumen apropiado de la mezcla de metilcelulosa/tween-80 para producir la concentración final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó vorticialmente para mezclar y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta la dosificación. La formulación final fue una suspensión.

PEG-400 al 10 % en metilcelulosa (MC) al 0,5 % en agua

- 15 Se preparó metilcelulosa en agua en una solución al 0,5 % (p/v). Para preparar la formulación final, se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. Al sólido se le añadió PEG-400 (10 % del volumen total (v/v)). La mezcla de compuesto/PEG-400 se agitó vorticialmente/sometió a sonicación y se agitó para fomentar la solubilización. Una vez bien mezclada, se añadió un volumen apropiado de la solución madre de metilcelulosa a la mezcla de compuesto/PEG-400 para producir la concentración final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó vorticialmente para mezclar y a continuación se agitó a temperatura ambiente hasta la dosificación. La formulación final fue una solución o una suspensión.

Tween-80 al 1 % en agua

- 25 Se preparó una solución de tween-80 en agua (1 %) (v/v). Se pesó el compuesto sólido en un recipiente de vidrio apropiado. A continuación, se añadió una solución de tween-80 (1 %) para producir la concentración final. La formulación se sometió a sonicación y se agitó a temperatura ambiente hasta la dosificación. La formulación final fue una suspensión.

Los resultados de los estudios de formulación se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Resumen de formulaciones

Comp. N.º	Vía	Dosis (mg/kg)	versión	Formulación
3A	Bolo IV	2,5	sal HCl	Dextrosa al 5 % (solución)
	PO	10	sal HCl	Propilenglicol al 30 %, PEG-400 al 20 %, MC al 0,5 % en agua (solución)
	PO	10	sal HCl	Tween-80 al 5 % en MC al 0,5 % (p/v) en agua (suspensión)
4A	Bolo IV	1	sal HCl	Dextrosa al 5 % (solución)
	PO	10	sal HCl	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (solución)
	PO	10	sal HCl	Tween-80 al 5 % en MC al 0,5 % (p/v) en agua (suspensión)
1	Bolo IV	1	sal HCl	HPBCD al 10 % en agua (solución)
	Infusión IV (1 h)	2	sal HCl	HPBCD al 10 % en agua (solución)
	PO	10	sal HCl	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (suspensión)
	PO	10	sal HCl	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (solución)
	PO	10	BL	Tween-80 al 1 % en agua (suspensión)
	PO	10	sal HCl	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (suspensión)
2	Infusión IV (1 h)	2	sal HCl	Dextrosa al 5 % (solución)
	PO	10	BL	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (solución)
MC - Metilcelulosa				

Dosificación

- 35 Para la dosis en bolo IV, el compuesto se administró durante un período de aproximadamente 30 segundos usando una jeringa de 1 ml a través del catéter de la vena femoral. La dosis IV estuvo seguida de un bolo de solución salina estéril (aproximadamente 100 µl). Para las dosis de infusión IV, el compuesto se administró usando una bomba de

infusión IV para administrar el volumen de dosis total durante 1 hora. Las ratas se conectaron a la bomba de infusión a través de un catéter que estaba conectado al catéter femoral antes del inicio de la infusión. Para la dosis oral, el compuesto se administró mediante sonda nasogástrica flexible con punta en forma de bulbo de silicona, con eje de polipropileno (sondas de alimentación de plástico Instech Solomon, calibre 18 x 75 mm). Los animales fueron observados periódicamente durante ocho horas después de la administración de la dosis para detectar posibles efectos relacionados con el artículo de prueba.

Muestreo

Se recogieron muestras de sangre en serie de ratas administradas IV y PO (N = 3 o 4) hasta 24 horas después de la dosis. Para los puntos temporales hasta 8 horas después de la dosis, se extrajeron aproximadamente 200 µl de sangre completa del catéter yugular o de la vena de la cola con una jeringa de 1 ml. La sangre completa se transfirió a un tubo de recogida Sarstedt de 600 µl que contenía 1,2-2 mg de EDTA-K3/ml de anticoagulante, se mezcló suavemente y a continuación se centrifugó durante 1,0 min a 13.000 rpm. Se dividieron en alícuotas aproximadamente 100 µl de plasma. La sangre para los puntos temporales terminales a las 24 horas se extrajo mediante cardiocentesis con una jeringa que contenía 1,6 mg de EDTA-K3/ml de anticoagulante, se transfirió a un Eppendorf y se centrifugó inmediatamente durante 1,0 min a 13.000 rpm. Se dividieron en alícuotas aproximadamente 300 µl de plasma. Las muestras de plasma en alícuotas se almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Análisis farmacocinético

Para los grupos de dosis IV y PO, se obtuvieron y se evaluaron farmacocinéticas descriptivas basándose en las concentraciones plasmáticas de cada rata individual. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante análisis no compartimental (NCA) de perfiles de concentración-tiempo en plasma en el software de modelado farmacocinético Phoenix WinNonlin Professional (versión 6.3; Pharsight Corporation). Se usó el tiempo nominal para todos los puntos temporales, a menos que se indicase lo contrario. También se generaron estadísticas descriptivas (medias, desviaciones estándar y coeficiente de variación). Los resúmenes farmacocinéticos medios de los Compuestos 1-4 después de la dosificación intravenosa y PO en ratas Sprague Dawley se resumieron en las Tablas 15 y 16.

Tabla 15. Sumario de los parámetros PK IV

Compuestos	Vía	Dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	Cl (ml/min/kg)	Vdss (l/kg)	AUCúltimo (ng*h/ml)	AUCinf (ng*h/ml)
3A	Bolo IV	2,5	1,95	47,5	4,37	854	882
4A	Bolo IV	1	5,01	56,6	16,1	288	204
1	Bolo IV	1	9,1	40,4	28,2	357	415
	Infusión IV (1 h)	2	10,2	15,8	12,1	1780	1683
2	Infusión IV (1 h)	2	11	44,9	36	613	747

Tabla 16. Sumario de los parámetros PK orales

Compuestos	Formulación	Dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	Intervalo de T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUCúltimo (ng*h/ml)	AUCinf (ng*h/ml)	% de F
3A	PG al 30 %, PEG-400 al 20 %, MC al 0,5 % en agua (solución)	10	3,65	0,5-2,0	247	1400	1540	43,7
	Tween-80 al 5 % en MC al 0,5 % (p/v) en agua (suspensión)	10	3,21	0,5-4	205	1500	1150	NC
4A	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (solución)	10	4,2	0,5-2,0	182	1700	1740	59,2
	Tween-80 al 5 % en MC al 0,5 % (p/v) en agua (suspensión)	10	7,09	1,0-8,0	231	2530	3500	NC

(continuación)

Compuestos	Formulación	Dosis (mg/kg)	T1/2 (h)	Intervalo de T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{último} (ng·h/ml)	AUC _{inf} (ng·h/ml)	% de F
1	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % (suspensión)	10	ND	2,0-7,5	164	3180	ND	89,1
	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % en agua (solución)	10	ND	0,5-1	264	3150	ND	NC
	Tween-80 al 1 % en agua (suspensión)	10	ND	1,0-1,0	280	3950	ND	NC
	PEG-400 al 10 % en MC al 0,5 % (suspensión)	10	ND	2,0-7,5	164	3180	ND	NC
2	PEG-400 al 10 % en MC al 0,50 % en agua (solución)	10	12,9	2,0-7,5	130	2190	3040	81,4
ND- No determinado debido a una fase terminal mal definida NC- No calculado MC- metilcelulosa PG- propilenglicol								

Preparación y análisis de muestras

- 5 Se prepararon muestras de plasma de los Compuestos 1, 2, 3A y 4A mediante precipitación de proteínas. Los estándares de calibración y las muestras de plasma de control de calidad se prepararon a partir del mismo lote de patrón de referencia para cuantificar la concentración de las muestras de estudio. Se añadió una alícuota (50 µl) de muestra (patrones de calibración, muestras de control de calidad, blancos y muestras de estudio de plasma a una placa de 96 pocillos. Las muestras se diluyeron adecuadamente dentro del rango de calibración. A cada pocillo se le
- 10 añadió una solución de enriquecimiento de patrón interno (200 µl). Las muestras se agitaron vorticialmente y se centrifugaron durante aproximadamente 30 minutos a 3500-4000 rpm. Se transfirió el sobrenadante (50 µl) a una placa nueva y se añadió agua (200 µl) a cada pocillo. La placa se mezcló con agitación vorticial y se almacenó refrigerada hasta su análisis. Los analitos y los patrones internos se separaron por cromatografía mediante un sistema UHPLC Shimadzu Nexera y se detectaron usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Applied Biosystems Sciex
- 15 API5000 o API5500 como se muestra en la Tabla 13. Los parámetros de LC se muestran en la Tabla 14. El patrón interno (propranolol) se eluyó estrechamente con los cuatro analitos. El espectrómetro de masas estaba equipado con una fuente de ionización por electropulverización que funcionaba en el modo de ion positivo. El analito y los patrones internos se monitorizaron en el modo de escaneo de monitorización de reacciones múltiples como se indica en la Tabla
- 20 17.

Tabla 17. Sistemas LCMS

Compuestos	Sistema LC	Columna LC	Sistema MS
3A	Sistema UHPLC Shimadzu Nexera	Phenomenex Kinetex C18, 2,6 µm, 2,1 x 50 mm	Triple cuadrupolo Sciex 5000
1, 2 y 4A		Acquity BEH C18 1,7 µm, 2,1 x 50 mm	Triple cuadrupolo Sciex 5500

Tabla 18. Parámetros de LC

Compuestos	Fase móvil A	ácido fórmico al 0,1 % en agua
	Fase móvil B	ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
	Caudal	0,6 ml/min
	Temperatura de la columna	40 °C
3A	Tiempo	% de fase móvil B
	0,10	20
	0,50	20
	1,80	95
	2,00	95
	3,00	95
	3,10	20
	3,50	20
1, 2 y 4A	Tiempo	% de fase móvil B
	0,10	2
	0,50	2
	2,00	95
	2,50	95
	2,60	2
	3,10	2

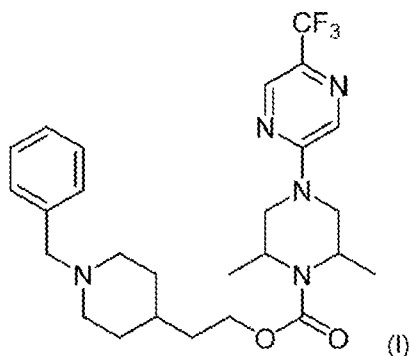
Tabla 19. Parámetros de MS

Compuestos	Compuesto del analito	Voltaje ESI	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	DP	CE
3A	3A	5500	462,3	245,2	60	45
	Propranolol	5500	260,2	116,1	75	35
4A	4A	5000	505,2	245,3	150	55
	Propranolol	5000	260,2	116,1	75	35
1	1	5000	506,2	202,1	150	41
	Propranolol	5000	260,2	116,1	75	35
2	2	5500	506,2	91,0	150	80
	Propranolol	5000	260,2	116,1	75	35

- 5 Diversas modificaciones de las realizaciones, además de las descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. También se pretende que dichas modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

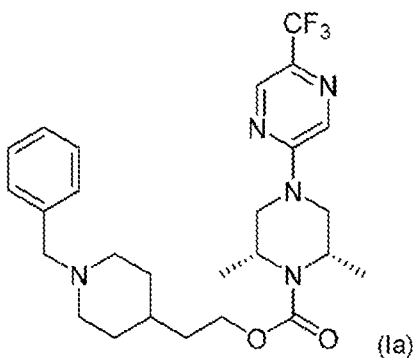
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de la siguiente Fórmula (I):



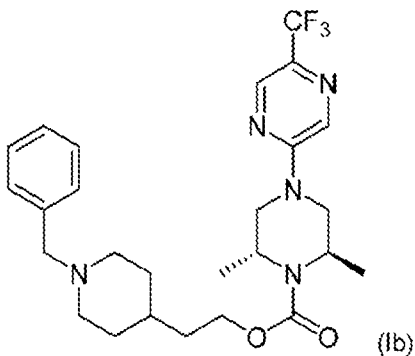
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (Ia):



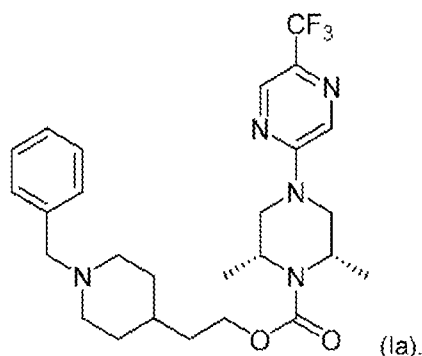
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula (Ib):

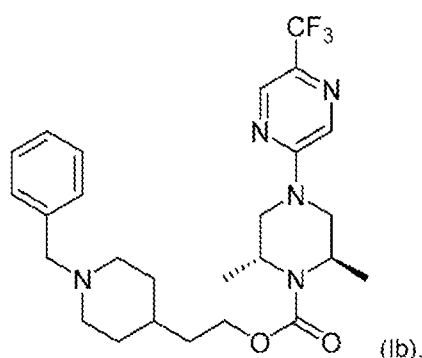


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que es (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo, representado por la Fórmula (Ia):



5. El compuesto de la reivindicación 1, que es (2R,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo, representado por la Fórmula (Ib):



6. Una Forma cristalina I de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo, que tiene al menos una de las siguientes características:

(1) un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) con:

- (a) uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados; o
(b) picos en un ángulo 2-theta de $6,3 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ y $23,4 \pm 0,2$ grados;

(2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende dos picos, uno con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C y otro con una temperatura de inicio de $116,0 \pm 3$ °C; y

(3) un termograma de análisis gravimétrico térmico (TGA) con una pérdida de peso inferior al 1 % hasta 120 °C.

7. Una Forma cristalina II de (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]piperazin-1-carboxilato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etilo, que tiene al menos una de las siguientes características:

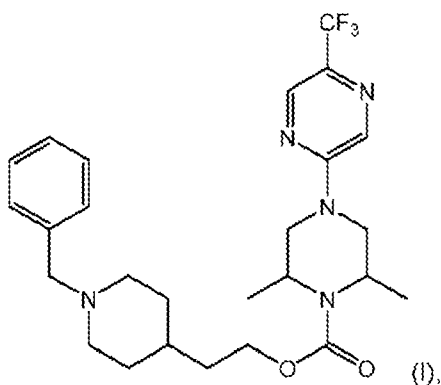
(1) un difractograma de difracción de rayos X en polvo (PXRD) con:

- (a) uno o más picos a un ángulo 2-theta seleccionado de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados; o
(b) picos en un ángulo 2-theta de $10,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ y $25,1 \pm 0,2$ grados.

(2) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un pico con una temperatura de inicio de $115,1 \pm 3$ °C y sustancialmente libre de un pico con una temperatura de inicio de $91,6 \pm 3$ °C; y

(3) un termograma de análisis gravimétrico térmico (TGA) con una pérdida de peso inferior al 0,1 % hasta 135 °C.

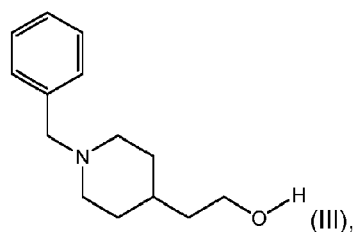
8. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (I):



o una sal del mismo,
que comprende:

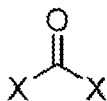
5

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (III):



10

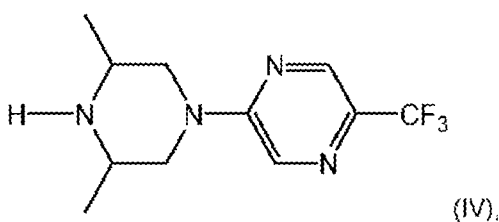
o una sal del mismo,
con un reactivo de la siguiente fórmula:



15

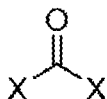
para formar una mezcla; y

(b) tratar la mezcla formada en la etapa (a) con un compuesto de Fórmula (IV):



20

o una sal del mismo,
para proporcionar el compuesto de Fórmula (I):
en donde

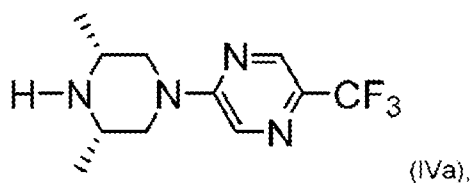


25

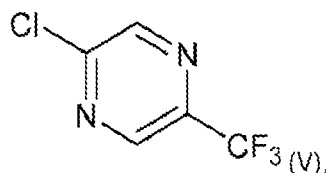
se selecciona de carbonato de N,N'-disuccinimidilo, 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno y trifosgeno;
opcionalmente, en donde se añade una base de amina en la etapa (b).

30

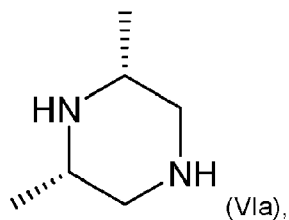
9. El método de la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (IVa):



o una sal del mismo;
opcionalmente, en donde el método comprende además hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V):

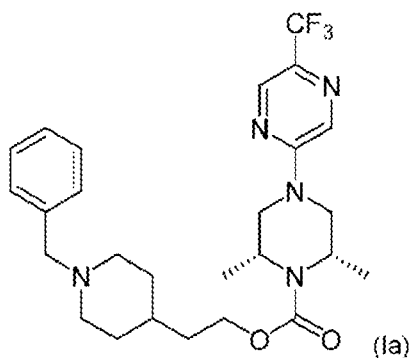


o una sal del mismo,
con un compuesto de Fórmula (VIa):



o una sal del mismo,
para proporcionar una sal HCl del compuesto de Fórmula (IVa).

10. El método de la reivindicación 8 o 9, en donde el compuesto de Fórmula (1) es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (1a):



o una sal del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) un compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,
un compuesto de la reivindicación 4 o 5, o
una forma cristalina de la reivindicación 6 o 7; y

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

el compuesto de la reivindicación 4 o 5,
la forma cristalina de la reivindicación 6 o 7, o
la composición farmacéutica de la reivindicación 11,
para su uso en un método para tratar o prevenir una enfermedad, trastorno o síntoma neurológico.

13. El compuesto, sal, forma cristalina o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico se selecciona de:
- 5 síndrome de Tourette (ST), enfermedad de Alzheimer (EA), esquizofrenia, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), déficits cognitivos asociados con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblor, discinesias, somnolencia diurna excesiva, distonía, corea, discinesia inducida por levodopa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), parálisis cerebral, parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia sistémica múltiple (ASM), enfermedad de Huntington (EH) y corea asociada con la enfermedad de Huntington.
- 10 14. El compuesto, sal, forma cristalina o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico se selecciona de:
- 15 parkinsonismo;
 parkinsonismo inducido por fármacos; y
 temblor parkinsoniano.
15. El compuesto, sal, forma cristalina o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad, trastorno o síntoma neurológico se selecciona de:
- 20 distonía; y
 distonía generalizada.

Figura 1.

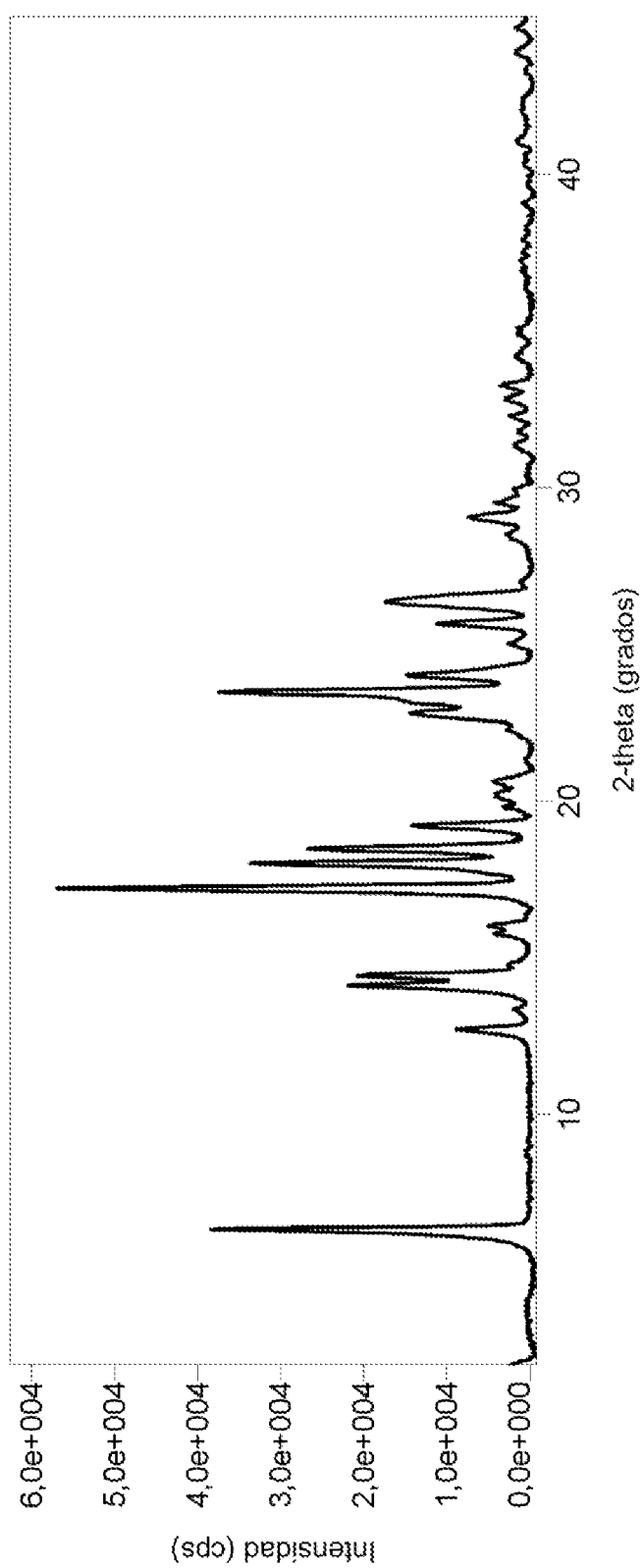


Figura 2.

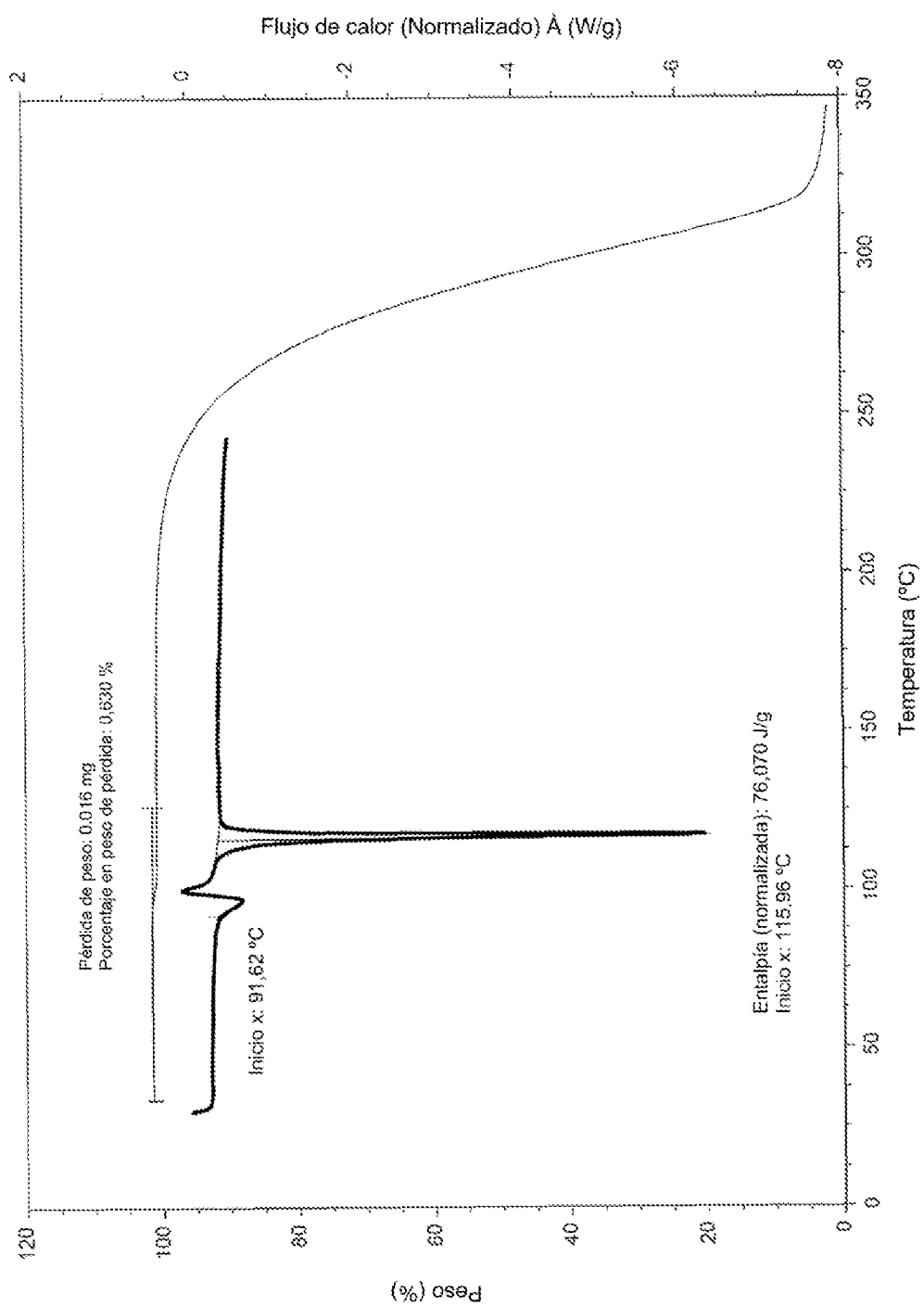


Figura 3.

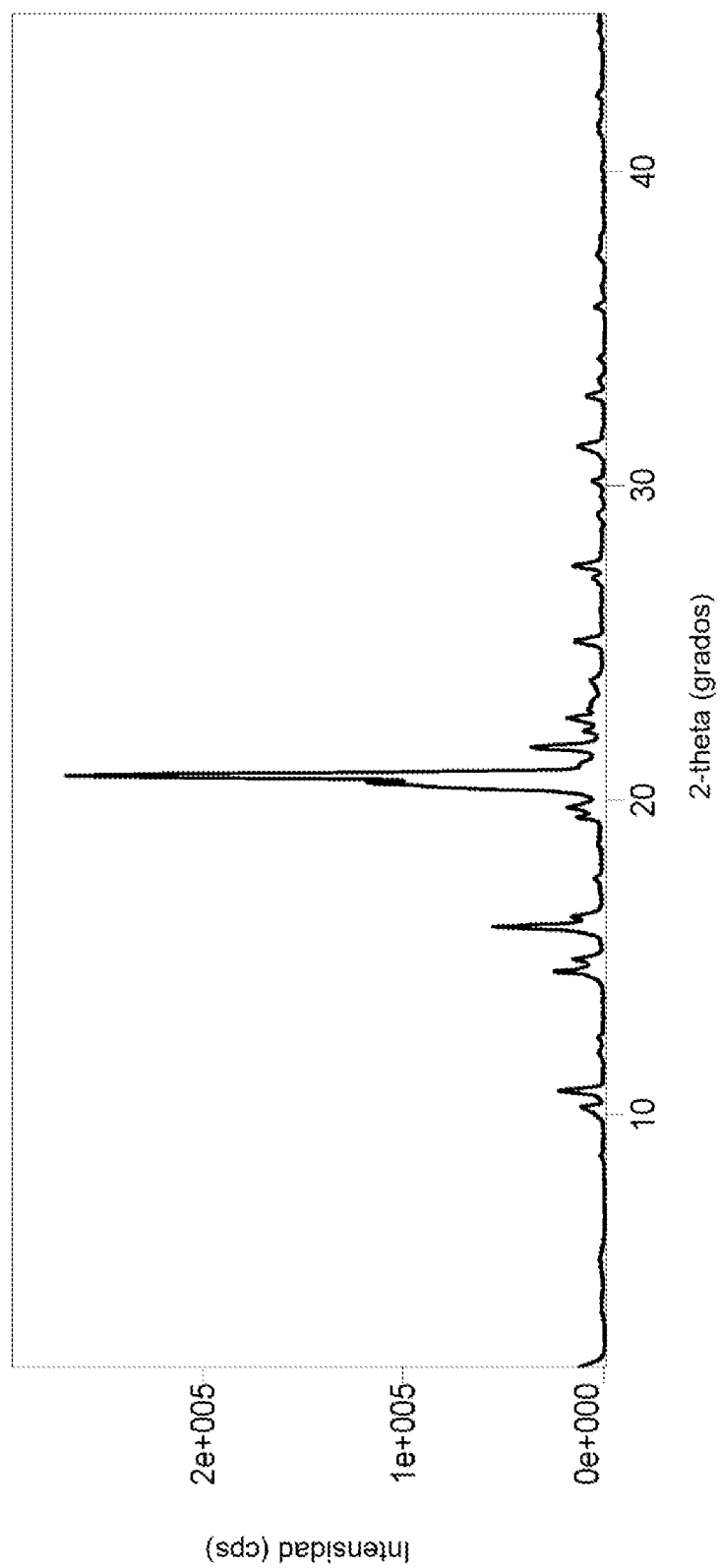


Figura 4.

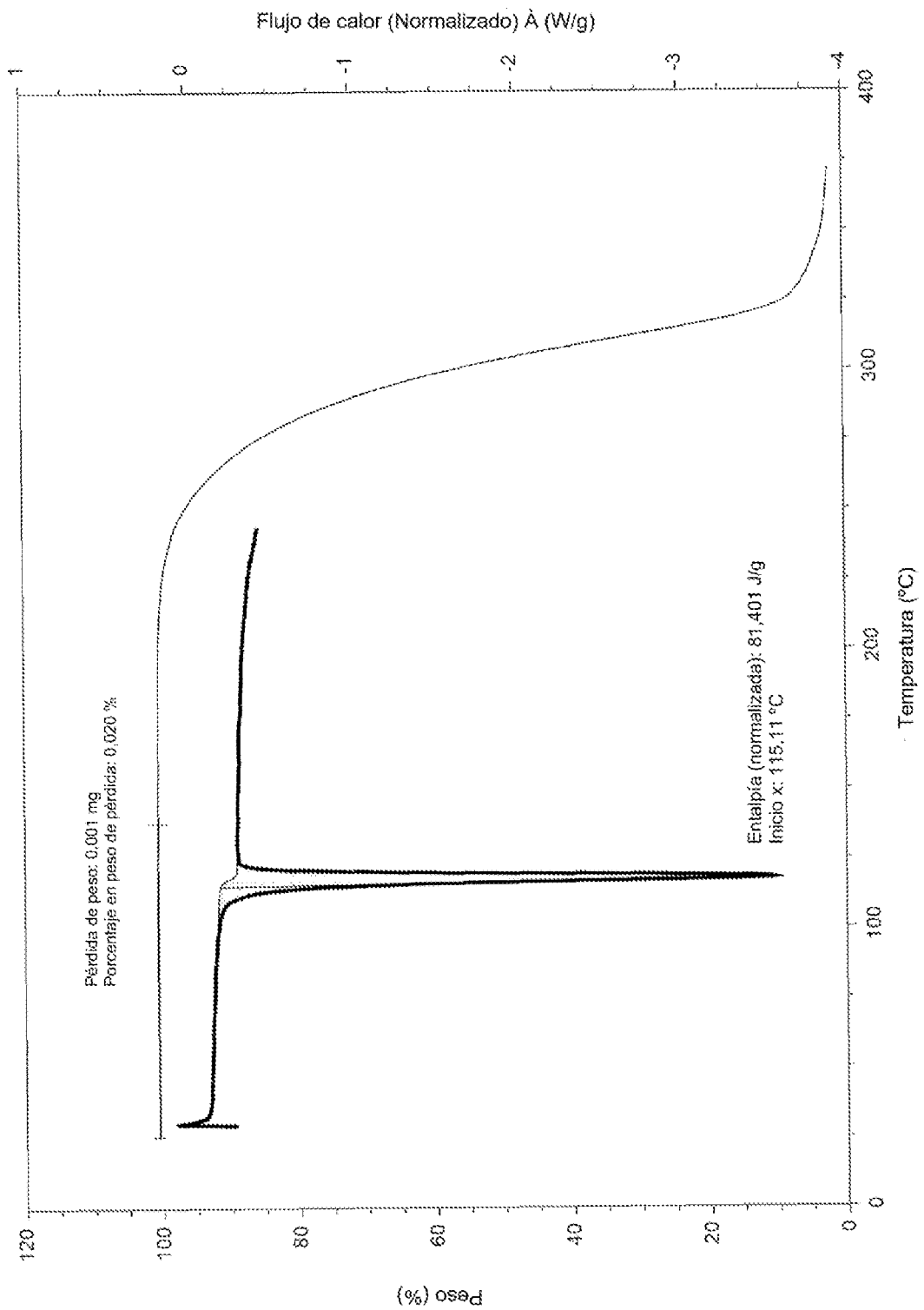


Figura 5.

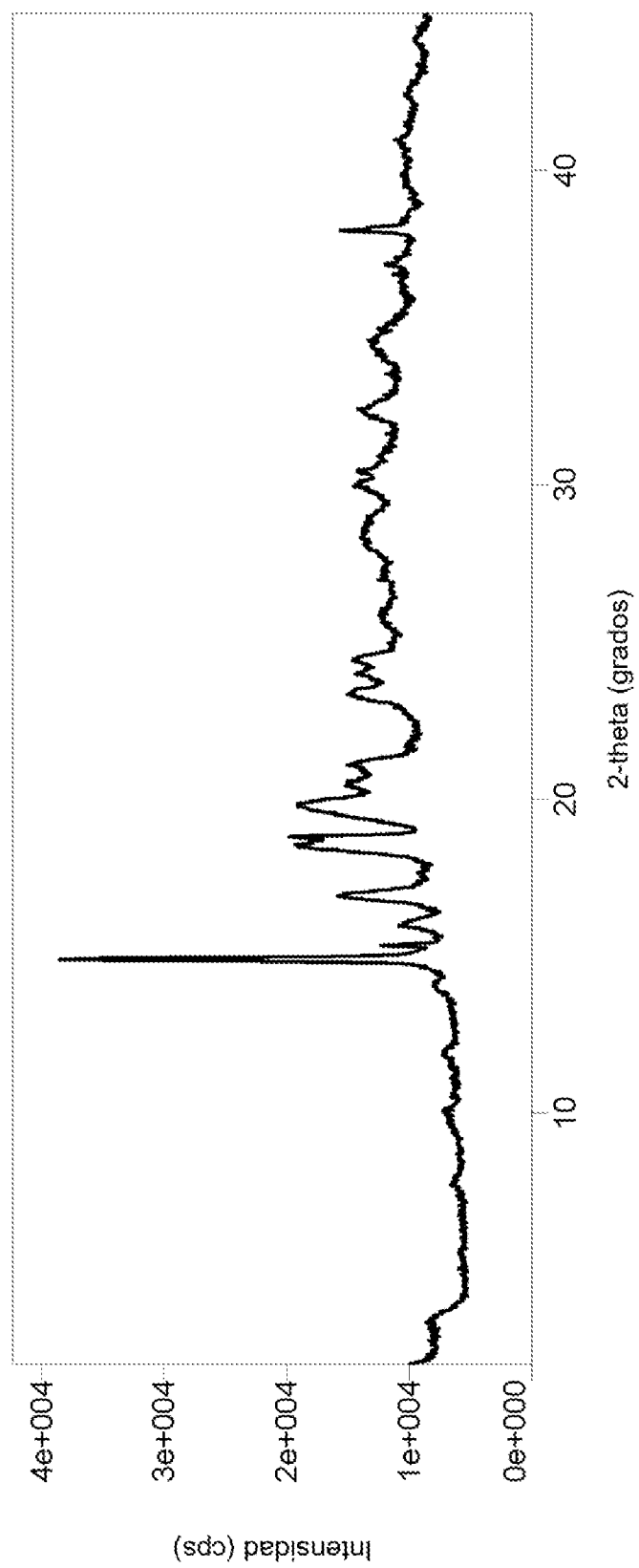


Figura 6.

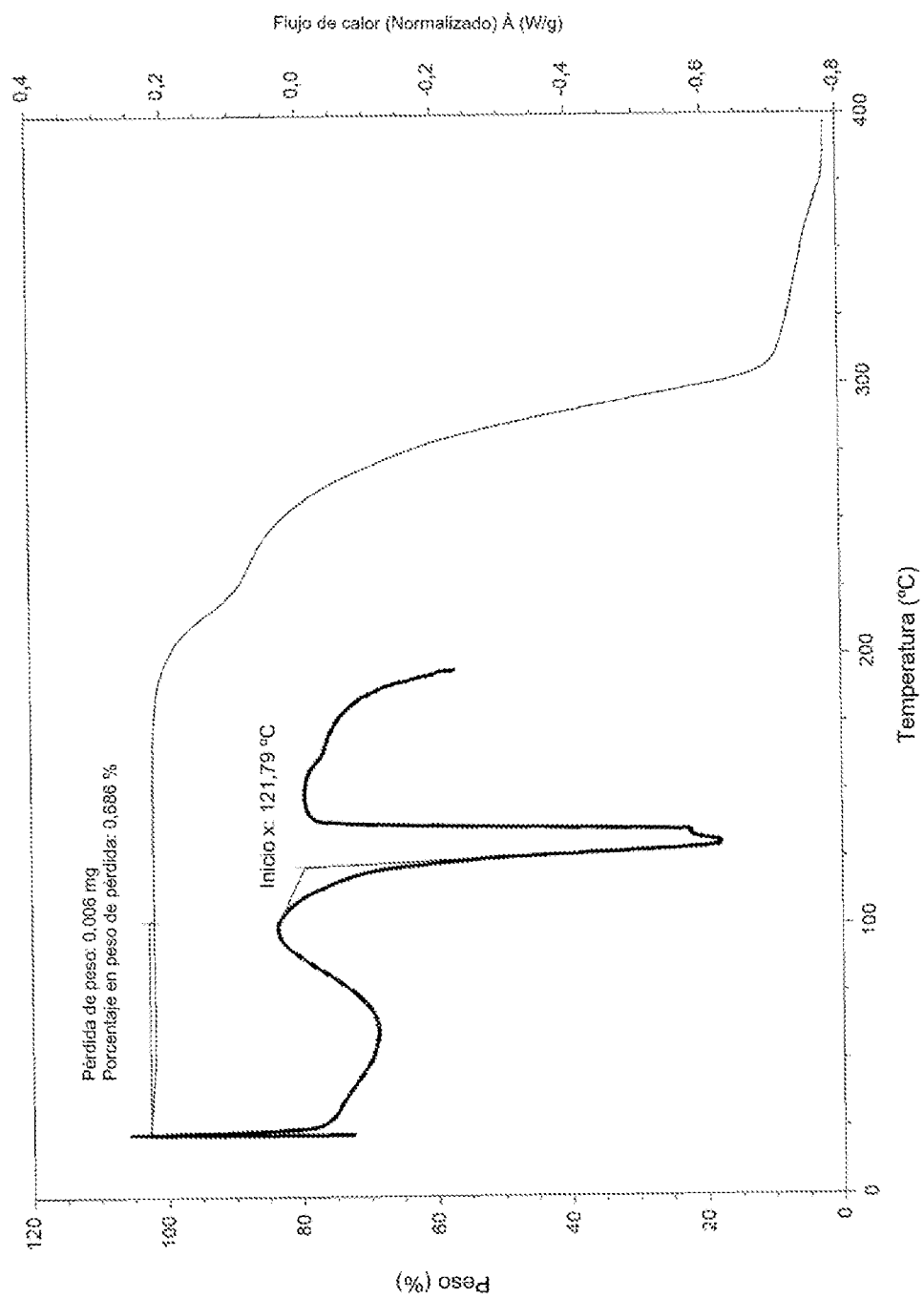


Figura 7.

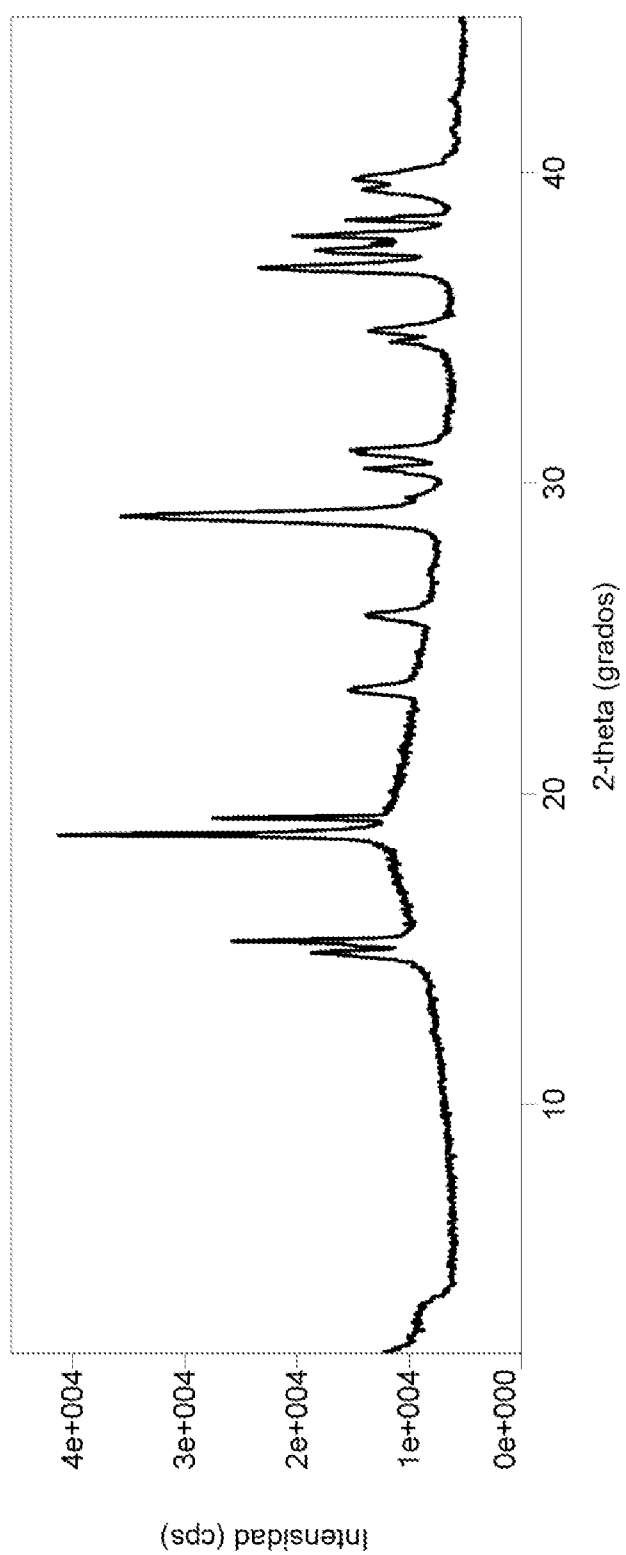


Figura 8.

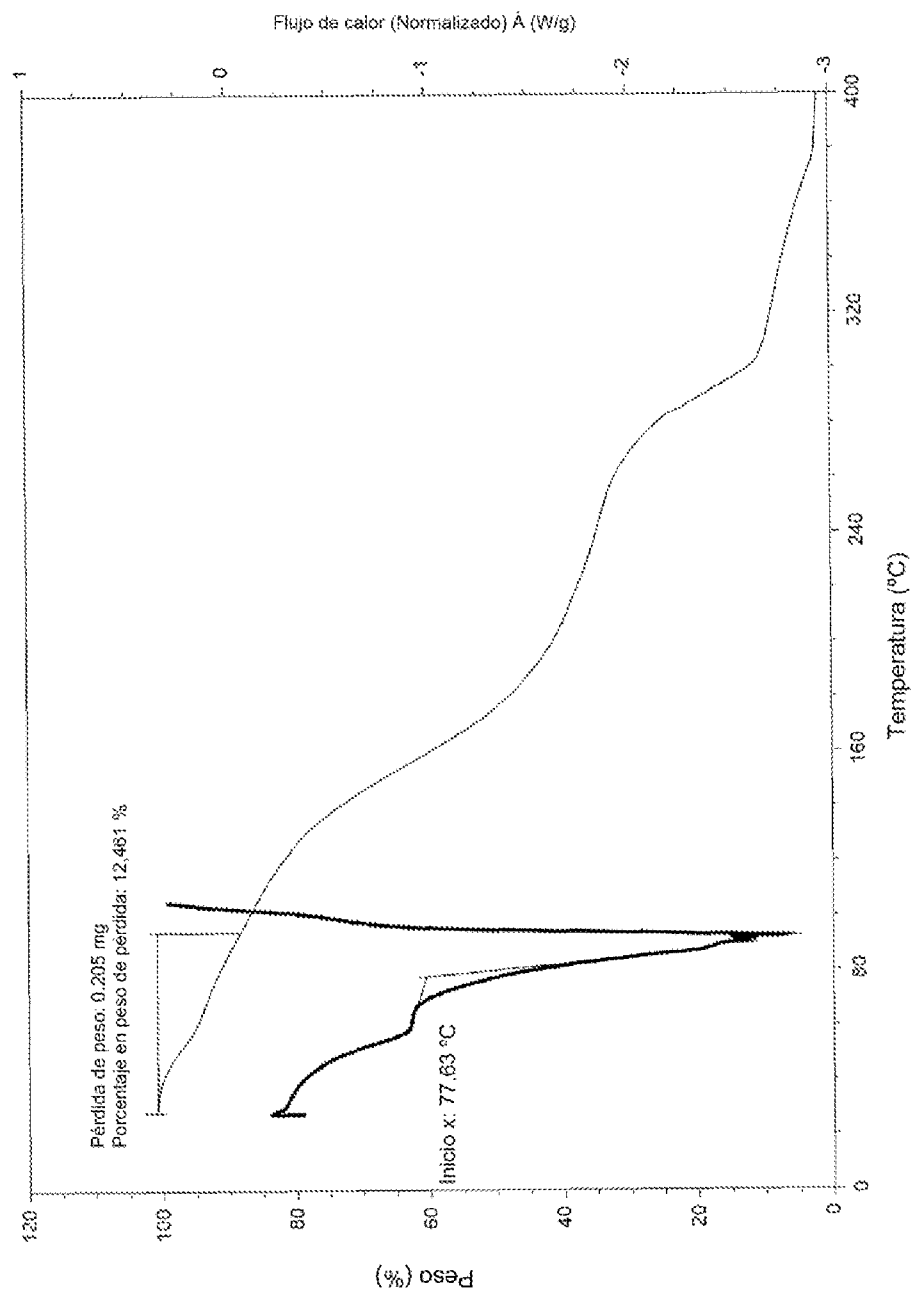


Figura 9.

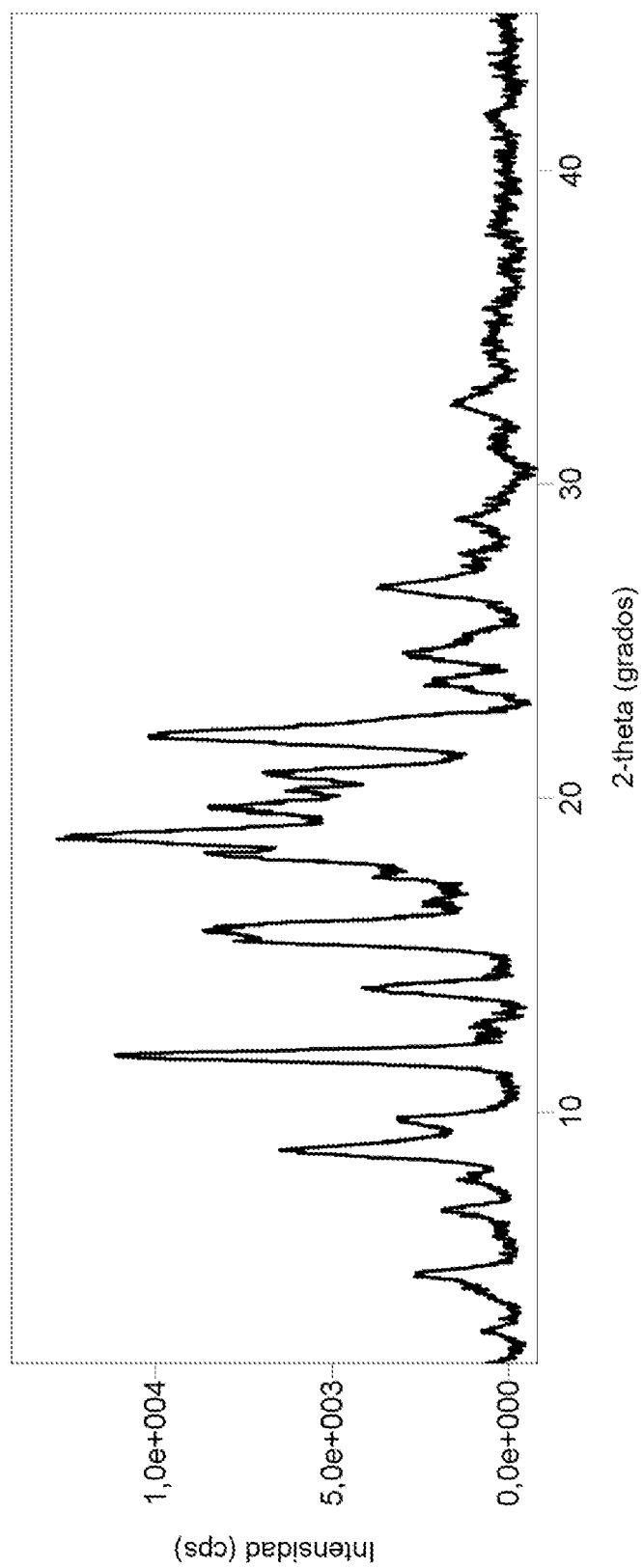


Figura 10.

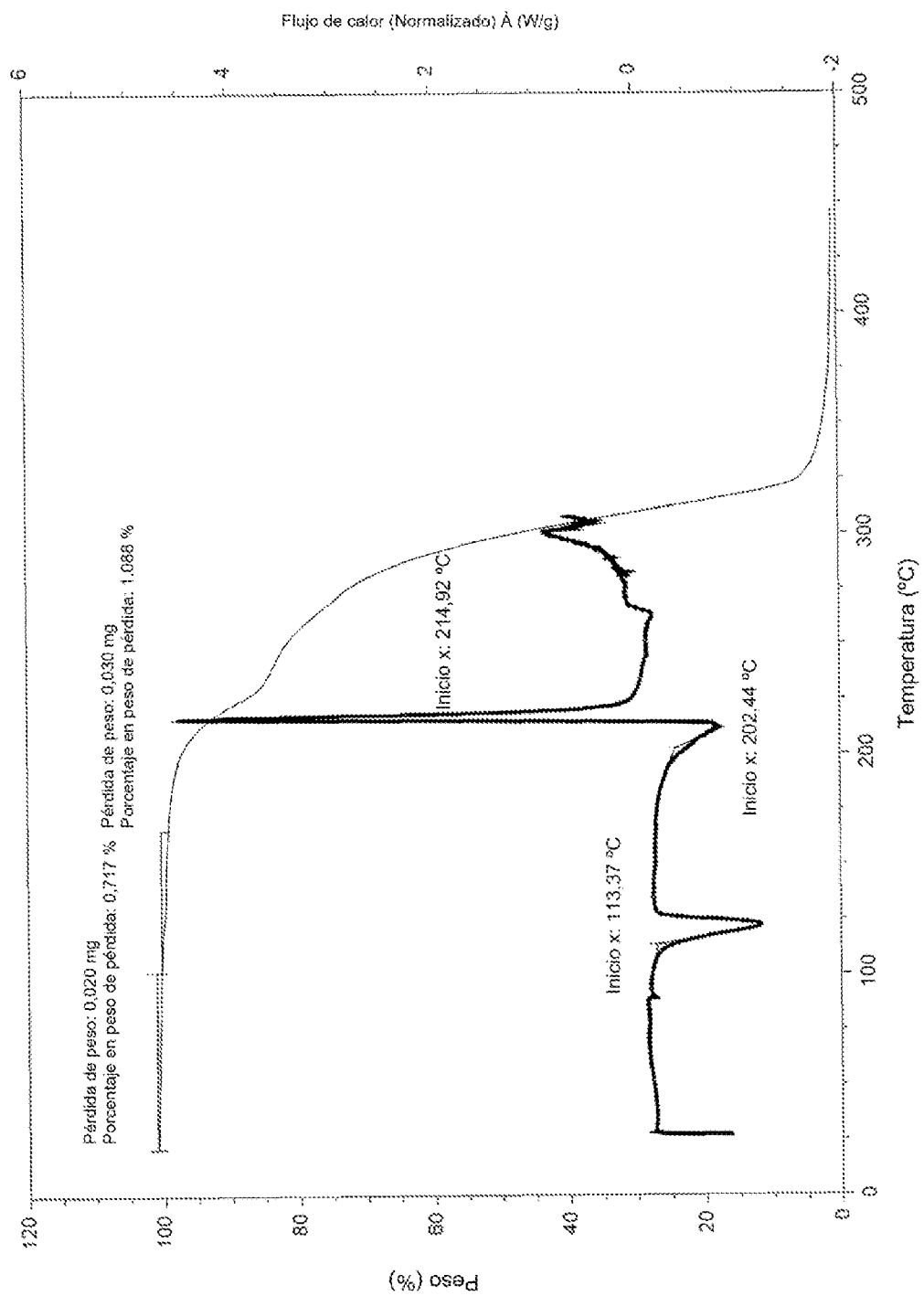


Figura 11.

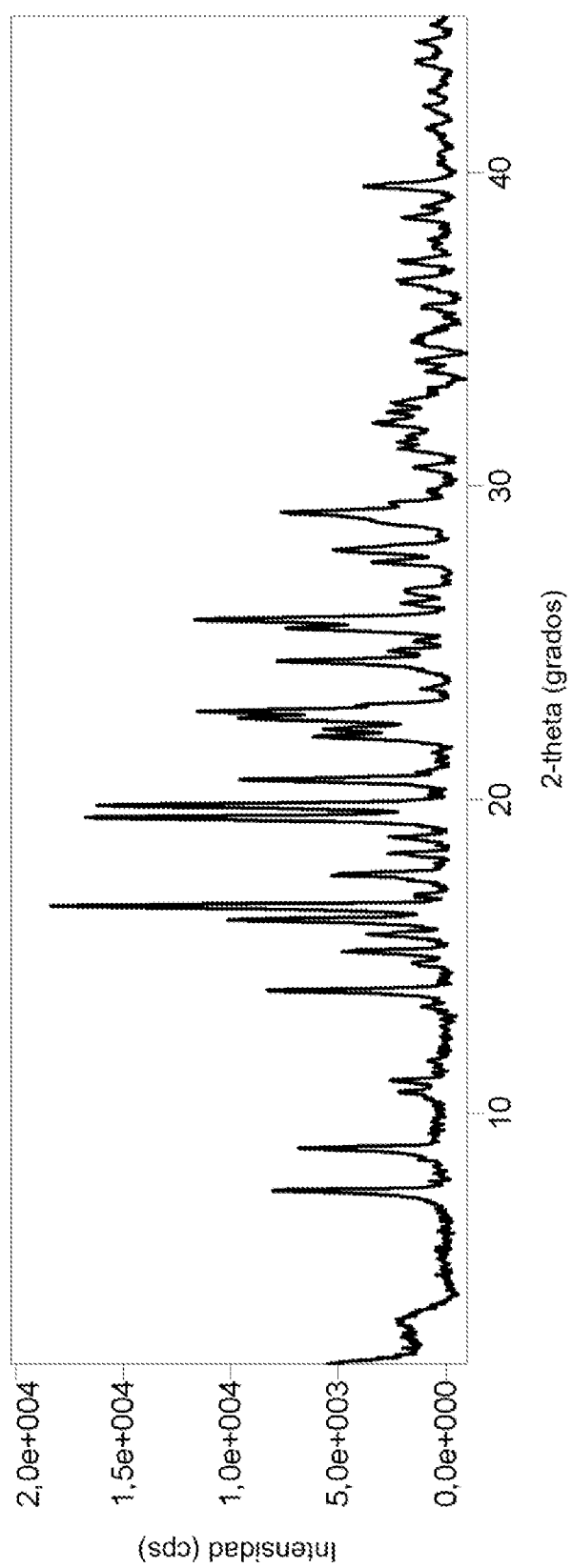


Figura 12.

