

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Una forma cristalina de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.
2. La forma cristalina de reivindicación 1, en la que 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una base libre.
3. La forma cristalina de reivindicación 2, en donde la forma cristalina de la base libre de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo tiene al menos una de las siguientes propiedades:
 - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6° 2-Theta y 21.2° 2-Theta;
 - c) un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2;
 - d) un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 3;
 - e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C ;
 - f) espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 6;
 - g) espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1735 cm^{-1} , 1427 cm^{-1} , 1102 cm^{-1} , 982 cm^{-1} , y 888 cm^{-1} ;
 - h) no higroscopicidad; o
 - i) combinaciones de los mismos.
4. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 1
5. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 7.8° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.6° 2-Theta y 21.2° 2-Theta.
6. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 2.
7. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 3.
8. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 80°C .
9. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina has an espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 6.
10. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina has an espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1735 cm^{-1} , 1427 cm^{-1} , 1102 cm^{-1} , 982 cm^{-1} , y 888 cm^{-1} .
11. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina no es higroscópica.
12. La forma cristalina de reivindicación 3, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), y (h).
13. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-12, en donde la forma cristalina se obtiene de acetona, acetona/agua, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metanol/agua, metiletilcetona, metil isobutil cetona, N-metil-2-pirrolidona, 2-propanol, 2-propanol/agua, tert-butil metil

cetona, tetrahydrofurano, tolueno, agua, 1-butanol, 2-etoxietanol, 2-metil tetrahydrofurano, benzonitrilo, clorobenceno, heptano, hexano o alcohol tert-amílico.

14. La forma cristalina de reivindicación 1, en la que el 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal monohidrocloruro, sal bishidrocloruro, sal de fumarato, sal de besilato o sal de mesilato; o solvato del mismo.
15. La forma cristalina de reivindicación 14, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal monohidrocloruro, o solvato del mismo.
16. La forma cristalina de reivindicación 15, en donde la forma cristalina de sal monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 1 que tiene al menos una de las siguientes propiedades:
 - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta;
 - c) un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10;
 - d) un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11;
 - e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C ;
 - f) no higroscopicidad; o
 - g) combinaciones de los mismos.
17. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 9.
18. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 14.9° 2-Theta, 16.9° 2-Theta, 18.4° 2-Theta, y 20.9° 2-Theta.
19. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 10.
20. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 11.
21. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 182°C .
22. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina no es higroscópica.
23. La forma cristalina de reivindicación 16, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), y (f).
24. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 16-23, en donde la forma cristalina se obtiene de acetonitrilo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, metanol, tert-butilmetil éter, o 2-propanol.
25. La forma cristalina de reivindicación 15, en donde la forma cristalina de sal monohidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es la Forma 2 que tiene al menos una de las siguientes propiedades:
 - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7° 2-Theta;

- c) un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26;
 - d) un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27;
 - e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C;
 - f) un espectro infrarrojo sustancialmente similar al expuesto en Figura 29;
 - g) espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm⁻¹, 1426 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 984 cm⁻¹, y 907 cm⁻¹;
 - h) no higroscopicidad; o
 - i) combinaciones de los mismos.
26. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 28.
27. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 15.6° 2-Theta, 19.0° 2-Theta, 19.8° 2-Theta, y 20.7° 2-Theta.
28. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 26.
29. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 27.
30. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 201°C.
31. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina has an espectro infrarrojo (IR) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 29.
32. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina has an espectro infrarrojo (IR) con picos en aproximadamente 1729 cm⁻¹, 1426 cm⁻¹, 1102 cm⁻¹, 984 cm⁻¹, y 907 cm⁻¹.
33. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina no es higroscópica.
34. La forma cristalina de reivindicación 25, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), y (h).
35. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 25-34, en donde la forma cristalina se obtiene de acetona, acetonitrilo, anisol, diclorometano, diisopropil éter, etanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, metiletilcetona, metil isobutil cetona, éter tert-butilmetílico, 2-propanol, tetrahidrofurano, tolueno, 2-etoxietanol, 2-metil tetrahidrofurano o alcohol tert-amílico.
36. La forma cristalina de reivindicación 14, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de bis-hidrocloruro, o solvato del mismo.
37. La forma cristalina de reivindicación 36, en donde la forma cristalina de la sal bis-hidrocloruro de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo tiene al menos una de las siguientes propiedades:
- a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta;
 - c) un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18;
 - d) un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19;
 - e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C; o

f) combinaciones de los mismos.

38. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 17.

39. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 6.4° 2-Theta, 12.0° 2-Theta, 12.5° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 18.5° 2-Theta, y 22.8° 2-Theta.

40. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 18.

41. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 19.

42. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 154°C .

43. La forma cristalina de reivindicación 37, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e).

44. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 37-43, en donde la forma cristalina se obtiene de tert-butilmetil éter y 5 equivalentes de HCl.

45. La forma cristalina de reivindicación 14, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de fumarato, o solvato del mismo.

46. La forma cristalina de reivindicación 45, en donde la forma cristalina de la sal de fumarato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo tiene al menos una de las siguientes propiedades:

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

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

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

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

e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C ;

f) no higroscopicidad; o

g) combinaciones de los mismos.

47. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 42.

48. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 13.6° 2-Theta, 14.1° 2-Theta, 14.3° 2-Theta, 20.0° 2-Theta, y 21.9° 2-Theta.

49. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 44.

50. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 45.

51. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 126°C .

52. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina no es higroscópica.

53. La forma cristalina de reivindicación 46, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), (e), y (f).

54. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 46-53, en donde la forma cristalina se obtiene de 1-butanol, 1-propanol, 2-propanol, mezclas de acetona/agua,

mezclas de acetonitrilo/agua, etanol, acetato de metilo/agua, metiletilcetona/agua, metanol/acetonitrilo y 2-metoxietanol/acetonitrilo.

55. La forma cristalina de reivindicación 14, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo es una sal de mesilato, o solvato del mismo.
56. La forma cristalina de reivindicación 55, en donde la forma cristalina de sal de mesilato de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo tiene al menos una de las siguientes propiedades:
 - a) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38;
 - b) un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta;
 - c) un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40;
 - d) un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41;
 - e) un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C ; o
 - f) combinaciones de los mismos.
57. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) sustancialmente el mismo que se muestra en la Figura 38.
58. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) con picos característicos en 8.6° 2-Theta, 12.4° 2-Theta, 14.6° 2-Theta, 16.5° 2-Theta, 17.7° 2-Theta, y 19.7° 2-Theta.
59. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina tiene un análisis termogravimétrico (TGA) sustancialmente similar al expuesto en la Figura 40.
60. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC sustancialmente similar al expuesto en la Figura 41.
61. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina tiene un termograma DSC con una endoterma que tiene un inicio a aproximadamente 179°C .
62. La forma cristalina de reivindicación 56, en donde la forma cristalina se caracteriza por tener propiedades (a), (b), (c), (d), y (e).
63. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 56-62, en donde la forma cristalina se obtiene de tert-butilmetil éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, agua/acetona, agua/acetonitrilo, o agua/2-propanol.
64. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-63, en donde la forma cristalina no está solvatada.
65. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 3-64, en donde la forma cristalina es anhidra.
66. Una composición farmacéutica que comprende La forma cristalina de cualquiera de las reivindicaciones 1-65, o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, y al menos un ingrediente inactivo seleccionado de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables..
67. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones. 1-65 para uso en medicina.
68. Un método para tratar el dolor en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65 o una composición farmacéutica de la reivindicación 66.
69. El método de la reivindicación 68, en donde el dolor es dolor neuropático.
70. El método de la reivindicación 68, en donde el dolor es dolor inflamatorio.

- 5 71. Un método para tratar la epilepsia / trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica(NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, o dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65 o una composición farmacéutica de la reivindicación 66.
- 10 72. Un método para tratar dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, el dolor causado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vaso oclusivas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad o dolor asociado con esclerosis múltiple, dolor funcional en el pecho, artritis reumatoide, artrosis o dispepsia funcional en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65 o una composición farmacéutica de la reivindicación 66.
- 15 73. Un método para tratar distonía en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-65 o una composición farmacéutica de la reivindicación 66.
- 20 74. 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, para uso en medicina.
- 25 75. Una sal farmacéuticamente aceptable de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (Compuesto 1), en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de monohidrocloreto, sal de bis-hidrocloreto, sal de fumarato, sal de besilato o sal de mesilato..
- 30 76. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 75, en donde lo farmacéuticamente aceptable es una sal monohidrocloreto.
77. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 75, en donde lo farmacéuticamente aceptable es una sal de bis-hidrocloreto.
78. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 75, en donde lo farmacéuticamente aceptable es una sal de fumarato.
79. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 75, en donde lo farmacéuticamente aceptable es una sal de besilato.
- 35 80. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 75, en donde lo farmacéuticamente aceptable es una sal de mesilato.
81. La sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 75-80, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es cristalina.
- 40 82. La sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 75-80, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es amorfa.