

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 409**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2005 E 05708783 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 1742922**

54 Título: **Derivado de pirazol cristalino**

30 Prioridad:

01.04.2004 US 558469 P

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

04.04.2016

73 Titular/es:

**ZOETIS SERVICES LLC (100.0%)
100 Campus Drive
Florham Park, NJ 07932, US**

72 Inventor/es:

**SUN, CHANGQUAN CALVIN y
O'CONNOR, GARRY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 565 409 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

Derivado de pirazol cristalino

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una forma cristalina novedosa de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida y a procedimientos para la preparación, interconversión, y aislamiento de dichos cristales.

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 Las 5-fenilpirazolil-1-bencenosulfonamidas son una clase sintética novedosa de compuestos con potente actividad inhibidora de la COX-2 útil para el tratamiento de la artritis y otras afecciones debido a la inflamación. 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida es una 5-fenilpirazolil-1-bencenosulfonamida que presenta la siguiente estructura:



Fórmula 1

Antecedentes de la invención

15 El compuesto de Fórmula I se desvela en las patentes de Estados Unidos n.º 5.446.823 (Tally y col.) y 5.521.207 (Graneto). Estas patentes se incorporan en el presente documento por referencia. Aunque se desvela la preparación del compuesto de Fórmula I, la memoria descriptiva no menciona el aislamiento y la naturaleza de las formas cristalinas del agente. Es necesario identificar el comportamiento polimórfico como un medio para garantizar procedimientos sólidos, evitar problemas en la formación de comprimidos, fractura del comprimido, crecimiento de cristales en suspensiones y apelmazamiento resultante, precipitación a partir de suspensiones así como problemas de producción químicos, tales como filtrabilidad, y garantizar la reproducibilidad analítica (véase *Analysis of Organic Polymorphs, A Review*; Threlfall, T.L., *Analyst*, 120 págs. 2435-2459).

Sumario de la invención

25 En un aspecto, la presente invención proporciona un cristal, Forma I, de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida que presenta un patrón de difracción de rayos x de polvo que comprende picos expresados en grados ($\pm 0,1$ grados) de un ángulo dos theta de 14,0, 18,9, 21,3, 21,9, y 25,9 obtenido utilizando rayos x de $\text{CuK}\alpha_1$ (longitud de onda = 1,5406 angstroms). En otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para convertir la Forma II cristalina de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida descrito en la Figura 3 en la Forma I cristalina que comprende i) mezclar una suspensión de la Forma II de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en un disolvente adecuado, en el que la solubilidad del fármaco es superior a 1 mg/ml e inferior a aproximadamente 800 mg/ml a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, ii) agitar la suspensión a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C durante 24 a 72 horas; y iii) recoger los cristales de la Forma I. En otro aspecto de la invención, el disolvente en dicho procedimiento se selecciona entre el grupo que consiste en agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, y sus mezclas.

35 Un aspecto adicional de la invención es el procedimiento para convertir la Forma II cristalina de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en la Forma I cristalina que comprende (i) disolver dicha Forma II en un disolvente miscible en agua en el que la solubilidad de la Forma II es superior a 2 mg/ml a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C; (ii) precipitar el compuesto añadiendo agua; (iii) agitar la suspensión de la etapa (ii) durante 2 a 72 horas a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente

45 °C; y (iv) recoger los cristales de la Forma I. En otro aspecto de la invención, el disolvente para el presente procedimiento se selecciona entre el grupo que consiste en etanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, y dimetilformamida.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I de la Forma I cristalina en una forma de dosificación unitaria sólida. En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende además un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otro objeto de la presente invención proporciona el compuesto que presenta la forma I cristalina para su uso en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar afecciones inflamatorias en animales utilizando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación unitaria sólida del compuesto que presenta la forma I cristalina para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una afección inflamatoria en un animal.

10 Un objeto adicional de la invención es preparar la Forma I cristalina de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida mediante:

15 Etapa (a) mezclar 1,0 a 1,6 moles, o preferentemente 1,2 a 1,45 moles, o más preferentemente 1,25 a 1,35 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4-fluoroacetofenona con 1,0 a 1,5 moles, o preferentemente 1,1 a 1,35 moles, o más preferentemente 1,15 a 1,25 moles de un alcóxido metálico por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad conocida de 4-fluoroacetofenona para preparar una mezcla. De manera opcional, se añade en esta etapa hasta 1.380 ml, o preferentemente hasta 900 ml, o más preferentemente hasta 490 ml de un disolvente adecuado, preferentemente 2-propanol. Opcionalmente, la mezcla de la etapa (a) se calienta a una temperatura superior a la temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo, o preferentemente a una temperatura de 40 °C a 70 °C, o más preferentemente a una temperatura de 50 °C a 60 °C durante 1 a 24 horas, o preferentemente durante 1 a 10 horas; o más preferentemente durante 1 a 4 horas, o más preferentemente hasta completar la reacción. De manera opcional, tras dicho calentamiento, la mezcla se enfría a una temperatura de -5 °C a 30 °C, o más preferentemente a temperatura ambiente.

25 Etapa (b) la mezcla de la etapa (a) se combina con, o se añade preferentemente a, una combinación de 415 a 1.245 ml, o preferentemente 650 a 870 ml, o más preferentemente 725 a 795 ml de agua por mol de 4-fluoroacetofenona, además de 1,1 a 2,0 moles, o preferentemente 1,2 a 1,7 moles, o más preferentemente 1,3 a 1,5 moles de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4-fluoroacetofenona, más 0,8 a 1,2 moles, o preferentemente 0,9 a 1,1 moles, o más preferentemente 0,95 a 1,05 moles de clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad de un disolvente adecuado, preferentemente un alcohol C₁-C₆, o más preferentemente 2-propanol, de modo que la cantidad total de disolvente en la mezcla sea de 550 a 1.660 ml, o preferentemente de 600 a 1.000 ml, o más preferentemente de 650 a 750 ml por mol de 4-fluoroacetofenona. Opcionalmente, la mezcla de la etapa (b) se calienta a una temperatura superior a la temperatura ambiente hasta una temperatura de reflujo, o preferentemente a una temperatura de 40 °C a 70 °C, o preferentemente a una temperatura de 50 °C a 70 °C durante 1 a 24 horas, o preferentemente durante 1 a 10 horas; o más preferentemente durante 1 a 4 horas, o más preferentemente hasta completar la reacción. De manera opcional, tras dicho calentamiento, la mezcla se estabiliza a una temperatura de la temperatura ambiente de 71,5 °C, o preferentemente de 40 °C a 65 °C, o más preferentemente de 50 °C a 60 °C.

40 Etapa (c) a continuación, se añade una cantidad de siembra, o preferentemente 0,0001 % a 50 % p/p, o más preferentemente 0,001 % a 5 % p/p, o más preferentemente 0,01 % a 0,5 % p/p de cristales de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida con respecto a 4-fluoroacetofenona a la mezcla. De manera opcional, la mezcla de la etapa (c) se calienta a una temperatura a partir de 40 °C a menos de 71,5 °C, o preferentemente a una temperatura de 50 °C a menos de 71,5 °C, o más preferentemente a una temperatura de 50 °C a 60 °C durante 1 a 10 horas, o preferentemente durante 3 a 8 horas; o más preferentemente durante 5 a 7 horas. De manera opcional, tras dicho calentamiento, la mezcla se enfría a una temperatura de -5 °C a 30 °C, o más preferentemente a temperatura ambiente. Opcionalmente, la mezcla se filtra y se lava con un disolvente adecuado, preferentemente un alcohol, más preferentemente 2-propanol, o agua o sus mezclas. De manera opcional, el disolvente se encuentra en una cantidad de 300 a 1.500 ml, o preferentemente 600 a 1.060 ml, o más preferentemente 800 a 860 ml por mol de 4-fluoroacetofenona, y el agua se encuentra en una cantidad de 100 a 700 ml, o preferentemente 285 a 545 ml, o más preferentemente 385 a 445 ml por mol de 4-fluoroacetofenona.

50 Etapa (d) los cristales de la Forma I se recogen a continuación. De manera opcional, los cristales de la Forma I se secan a una temperatura de 15 °C a 80 °C, o preferentemente a una temperatura de 30 °C a 65 °C, más preferentemente de 50 °C a 60 °C.

55 En otro aspecto de la invención, el alcóxido metálico de la etapa (a) se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, butóxido terciario de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, butóxido terciario de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, butóxido terciario de potasio, y sus mezclas, o preferentemente metóxido de sodio.

Estos, y otros objetos, resultarán evidentes para los expertos en la materia.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Se muestra en la Figura 1 el patrón de difracción de rayos x de polvo (DRXP) de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida.

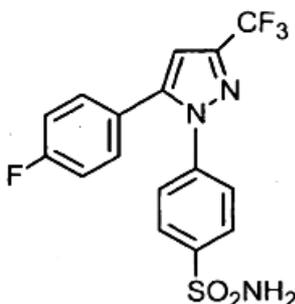
Figura 2. Se muestra en la Figura 2 el patrón de difracción de rayos x de polvo (DRXP) calculado de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida.

Figura 3. Se muestra en la Figura 3 el patrón de difracción de rayos x de polvo (DRXP) de la Forma II de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida.

Figura 4. Se muestra en la Figura 4 los datos de calorimetría de barrido diferencial (CBD) de las Formas I y II de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida.

10 Descripción detallada de la invención

El inhibidor selectivo de la COX-2 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida (Fórmula I)



Fórmula 1

se ha descrito en las patentes de Estados Unidos n.º 5.466.823 y 5.521.207. La descripción describe una síntesis del compuesto, pero no se menciona con respecto a la forma cristalina que se obtiene. Como se describe en los ejemplos, siguiendo el procedimiento obtenido en estas patentes se produce los cristales de la Forma II, que se han demostrado por patrones de difracción de rayos x de polvo (DRXP). Los inventores han descubierto que esta forma cristalina es inestable con respecto a la otra forma, Forma I, a temperatura ambiente y presión. Las formas pueden distinguirse por sus patrones de DRXP (difracción de rayos x de polvo).

20 Definiciones

Como se menciona en la presente solicitud, "miscible en agua" significa que puede mezclarse con o disolverse en agua en todas las proporciones.

Como se menciona en la presente solicitud, "anhidro cristalino" se refiere a un cristal que no contiene cantidades sustanciales de agua. El contenido en agua puede determinarse por procedimientos conocidos en la materia incluyendo, por ejemplo, la valoración de Karl Fischer. Preferentemente una forma anhidra cristalina contiene como máximo 1 % en peso de agua, más preferentemente como máximo aproximadamente 0,5 % en peso de agua, y más preferentemente como máximo aproximadamente 0,1 % en peso de agua.

Como se menciona en la presente solicitud, "estable" en los ensayos de estabilidad del fármaco a granel significa que aproximadamente al menos 90 % en peso, preferentemente aproximadamente al menos 95 % en peso, y más preferentemente aproximadamente al menos 99 % en peso del fármaco a granel no experimenta cambios tras el almacenamiento en las condiciones indicadas durante el tiempo indicado.

"CBD" significa calorimetría de barrido diferencial.

El término alquilo, a menos que se especifique lo contrario, en el que se utiliza solo o con otros términos, tales como "trifluoroacetato" abarca lineal o ramificado con uno a cuatro átomos de carbono, o preferentemente, dos átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo y sec-butilo.

Los "alcóxidos metálicos" son sales metálicas de un alcohol. En general, los alcóxidos metálicos contienen sodio, litio, o potasio como el metal. En la presente invención se utilizan en forma de una solución alcohólica. Generalmente, el alcohol corresponde al alcohol del alcóxido. Ejemplos de alcóxidos metálicos incluyen metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, butóxido terciario de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, butóxido terciario de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, butóxido terciario de potasio, y sus mezclas.

La siembra es una técnica que utiliza un único cristal o más para inducir la formación de más cristales a partir de una mezcla, solución, o suspensión. Una cantidad de siembra es la cantidad de material que, cuando se añade a una mezcla, solución, o suspensión, es capaz de provocar la formación de la forma deseada de un compuesto. Si bien en teoría, esta cantidad puede ser muy pequeña, en la práctica, se utiliza una cantidad mayor. Esta cantidad puede ser cualquier cantidad que puede tratarse de modo razonable y es suficiente para causar la formación de la forma deseada de un compuesto. Como un ejemplo, pueden utilizarse cantidades de 0,0001 % a 50 % p/p del compuesto de siembra en base a un compuesto de referencia como una cantidad de siembra.

El término "C" cuando se utiliza en referencia a la temperatura significa centígrados o Celsius.

"Temperatura ambiente" es la temperatura del aire que rodea un objeto. Es la temperatura dentro de una habitación, que en general es de 15 a 25 grados centígrados.

El reflujo es una técnica utilizada en química para aplicar energía a las reacciones durante un periodo de tiempo prolongado. Para esta técnica, una mezcla de reacción líquida se coloca en un recipiente abierto solo en la parte superior. Este recipiente se conecta a un condensador vertical, de manera tal que cualquier vapor emitido se enfría de nuevo a líquido, y vuelve al recipiente de reacción. A continuación el recipiente se calienta vigorosamente durante el curso de la reacción. La ventaja de esta técnica es que se puede dejar durante un largo periodo de tiempo sin la necesidad de añadir más disolvente o temor a que el recipiente de reacción bulla en seco. Además puesto que un disolvente obtenido siempre bullirá a una determinada temperatura, la reacción continuará a la misma temperatura. Debido a que los diferentes disolventes bullen a diferentes temperaturas, mediante una cuidadosa elección del disolvente, la temperatura de la reacción puede controlarse. "Temperatura de reflujo" como se utiliza en el presente documento se refiere a la temperatura a la que un disolvente particular bulle durante la técnica de reflujo. Por ejemplo, 2-propanol presenta un punto de ebullición de 82 °C; el metanol presenta un punto de ebullición de 65 °C a nivel del mar.

En referencia a la etapa (a), la "finalización de la reacción" se determina al confirmar que la cantidad de 4-fluoroacetofenona que permanece en la mezcla es menor que o igual a 2 % p/p respecto a la carga de entrada de 4-fluoroacetofenona mediante la utilización del siguiente procedimiento por HPLC:

Columna: Discover HS F5, 5u, 250 X 4,6 mm Supelco Cat n.º 567517-U

Fase móvil (gradiente):

Tiempo	% Fase móvil A	% Fase móvil B
0	60	40
15,0	60	40
15,1	20	80
20,0	20	80
20,1	60	40
27,0	60	40

A: 0,05 % (v/v) de TFA en agua

B: 0,05 % (v/v) de TFA en acetonitrilo

Caudal: 1 ml/min
Inyección: 20 µl
Detección: 247 nm

En referencia a la etapa (b), "la finalización de la reacción" se determina al confirmar que la cantidad de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida formada es superior al 90 % mediante la utilización del siguiente procedimiento por HPLC:

Columna: Zorbax Eclipse XDB fenilo, 3,5 µm, 150 x 4,6 mm

Fase móvil: 55/45 v/v metanol/25 mM H₃PO₄ en pH 2,5 (pH ajustado con NaOH)

Tiempo de ejecución: 30 min

Temperatura de columna: 35 °C
Caudal: 1,0 ml/min
Volumen de inyección: 15 µl
Detección: UV a 254 nm
Concentración de muestra: 0,4 mg/ml

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto a administrar que prevendrá una afección (por ejemplo, una afección inflamatoria), o que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que se están tratando. Las composiciones farmacéuticas apropiadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las que los principios activos se contienen en una cantidad suficiente para conseguir el fin pretendido. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz se comprende bien dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a tenor de la divulgación detallada proporcionada en el presente

documento.

5 Los animales que son receptores adecuados de los compuestos de la presente invención incluyen humanos u otros mamíferos o animales, por ejemplo, animales de granja incluyendo ganado, ovejas, cerdos, caballos, cabras y aves de corral (por ejemplo, pollos, pavos, patos y gansos) y otras aves, y animales de compañía, tales como perros, gatos y animales exóticos y/o de zoo. Se contempla el tratamiento de animales roedores como no roedores.

10 En la práctica, la cantidad del compuesto a administrar oscila de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del animal, obteniéndose dicha dosis total en dosis únicas o en dosis divididas. Puede administrarse solo o en combinación con uno o más fármacos. Generalmente, se administrará como una formulación junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente al (los) compuesto(s) de la invención. La selección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

15 Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación resultarán muy evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden hallarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

20 Para su uso como agente antiinflamatorio en animales, la composición puede administrarse por vía oral o mediante inyección. Cuando se desee administrar la composición de la presente invención en una forma de dosificación unitaria seca sólida, se emplearán generalmente cápsulas, bolos o comprimidos que contienen la cantidad deseada de compuestos activos. Estas formas de dosificación se preparan mezclando íntima y uniformemente el principio activo con diluyentes finamente divididos apropiados, tales como almidón, lactosa, talco, estereato de magnesio, resinas vegetales, y similares. Dichas formulaciones de dosificación unitaria pueden variar ampliamente con respecto a su peso y contenido totales del agente antiinflamatorio en función de factores tales como el tipo de animal huésped a tratar, la gravedad y el tipo de inflamación, y el peso del huésped. La formulación de los comprimidos se discute en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

30 De manera alternativa, las composiciones antiinflamatorias pueden administrarse a animales por vía parenteral, por ejemplo, intraruminal, intramuscular, o inyección subcutánea en cuyo caso los principios activos se disuelven o dispersan en un vehículo transportador líquido. Para la administración parenteral, los materiales activos se mezclan apropiadamente con un vehículo aceptable, preferentemente con una variedad de aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de algodón, y similares. Se utilizan asimismo otros vehículos parenterales, tales como las preparaciones orgánicas que utilizan solketal, propilenglicol, glicerina formal, y formulaciones parenterales acuosas, a menudo en combinación con diversas proporciones. El compuesto o compuestos activos se disuelven o suspenden en la formulación parenteral para la administración; dichas formulaciones contienen generalmente 0,005 a 5 % en peso del compuesto activo.

Descripción detallada de la invención

40 En la siguiente descripción de la invención, se describen realizaciones específicas en las que la invención puede realizarse. Estas realizaciones se describen con suficiente detalle para permitir a los expertos en la materia realizar la invención. Pueden utilizarse otras realizaciones, y pueden realizarse cambios lógicos u otros cambios sin apartarse del alcance de la invención.

La Forma II es la forma cristalina obtenida del procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.466.823. Los procedimientos para obtener la Forma I cristalina se ilustran mediante las siguientes descripciones y ejemplos.

45 En un procedimiento, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida de la Forma II cristalina puede suspenderse y mezclarse en un disolvente adecuado en el que la concentración del fármaco es superior al punto de saturación, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C. Un disolvente adecuado es aquel en el que la solubilidad del fármaco es superior a aproximadamente 1 mg/ml e inferior a aproximadamente 800 mg/ml. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, tetrahidrofurano, y sus mezclas. La suspensión se agita a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C durante 24 a 72 horas. Los cristales de la Forma I se recogen por filtración.

50 En otro procedimiento, la Forma I cristalina puede prepararse por precipitación de una solución de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en un disolvente miscible en agua adecuado en el que la solubilidad del compuesto es superior a 2 mg/ml, mediante la adición de agua a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 60 °C. Ejemplos de disolventes adecuados para la preparación de la Forma I a partir de la Forma II incluyen etanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano y dimetilformamida. Posterior a la precipitación inicial con agua, la suspensión se agita durante 24 a 72 horas a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 45 °C, y los cristales de la Forma I se recogen por filtración.

Preparación 1. Preparación de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida, Forma II.

El siguiente procedimiento es fundamentalmente idéntico al del Ejemplo 1 de la patente de Estados Unidos n.º 5.521.207 con la variante no crítica de utilización de 4-fluoroacetofenona en lugar de 4-cloroacetofenona como material de partida.

5 **Etapa 1: Preparación de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(fluoro)fenil]-butano-1,3-diona**

Se colocó trifluoroacetato de etilo (2,35 g, 1,66 mmol) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, y se disolvió en éter metil terc-butílico (7,5 ml). A la solución agitada se añadió metóxido de sodio al 25 % en peso (4,0 ml, 17,7 mmol) mediante un embudo de adicción durante 2 minutos. A continuación se disolvió 4'-fluoroacetofenona (2,1 g, 15 mmol) en éter metil terc-butílico (2 ml), y se añadió a la reacción gota a gota durante 5 minutos. Después de agitarse durante la noche (15,75 horas), se añadió HCl 3N (7,0 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (7,5 ml), se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 3,2 g de un sólido naranja pálido. El sólido se volvió a cristalizar a partir de iso-octano para obtener 2,05 g de diona.

Etapa 2: Preparación de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida

Se añadió clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina (982 mg, 4,4 mmol) a la solución agitada de 4,4,4-trifluoro-1-[4-(fluoro)fenil]-butano-1,3-diona (0,936 g, 4,0 mmol) en etanol (50 ml). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 20 horas. Tras enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un sólido marrón que se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo e iso-octano para obtener 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida, 0,8 g.

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,92, 7,47, 7,22, 7,09, 6,76, 4,92.
EM m/e EN-(M-H) 384
p.f. 167-171 °C

Preparación 2. Preparación de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida, Forma I sin aislar la Forma II cristalina.

25 El siguiente procedimiento describe un procedimiento general de preparación de la Forma I cristalina de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida sin aislar la Forma II cristalina.

30 **Parte A.** 4-fluoroacetofenona (1 equivalente molar) se combina con una mezcla de trifluoroacetato de alquilo (1,0-1,6 equivalentes molares), un alcóxido metálico (1,0-1,5 equivalentes molares) y de manera opcional un disolvente adecuado (hasta 10 litros por kilogramo de 4-fluoroacetofenona). Esta mezcla puede calentarse a temperaturas de hasta reflujo (hasta la finalización del efecto de la reacción). Un "disolvente adecuado" para esta parte A es un alcohol alifático saturado C₁-C₆, incluyendo alcoholes de cadena lineal, ramificada y cíclicos. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, y similares, y sus mezclas.

35 **Parte B.** La mezcla de la parte A se combina con una mezcla de clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina (0,8-1,2 equivalentes molares en base a 4-fluoroacetofenona) y ácido clorhídrico acuoso (1,1-2,0 equivalentes molares en base a 4-fluoroacetofenona) en agua (3-9 litros por kilogramo de 4-fluoroacetofenona). En caso necesario, puede añadirse un disolvente adecuado de manera tal que la cantidad total de disolvente presente en la parte B oscila en el intervalo de 4-12 litros por kilogramo de 4-fluoroacetofenona. La reacción puede calentarse a temperaturas de hasta reflujo (hasta la finalización del efecto de la reacción). Después del periodo de reacción, la mezcla se siembra con los cristales de la Forma I (0,0001 % p/p en base a 4-fluoroacetofenona o más) a temperaturas inferiores a 71,5 °C.
40 Los sólidos se aíslan por filtración y pueden lavarse y/o volverse a suspender con un disolvente adecuado. El producto puede secarse a temperaturas de hasta 80 °C. Un "disolvente adecuado" para esta parte B es un alcohol alifático saturado C₁-C₆, incluyendo alcoholes de cadena lineal, ramificada y cíclicos, agua, y sus mezclas.

45 El siguiente procedimiento describe un procedimiento preferente de preparación de la Forma I cristalina de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida sin aislar la Forma II cristalina. Se añaden 2-propanol (70 ml) y trifluoroacetato de etilo (27,15 g, 0,191 moles) al primer recipiente, seguido por un lavado de tubos con 2-propanol (10 ml). A continuación, se añade metóxido de sodio al 25 % en metanol (37,5 g, 0,174 moles) al recipiente, seguido por un lavado de tubos con 2-propanol (10 ml). A continuación, se añade 4-fluoroacetofenona (20 g, 0,145 moles) seguido por un lavado de tubos con 2-propanol (10 ml). Los contenidos del recipiente se calientan a 55 °C y se mantienen a esa temperatura durante 2 horas, después se enfrían a temperatura ambiente.
50 Se añade agua (110 ml), ácido clorhídrico concentrado (20,0 g, 0,203 moles) y clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina (32,4 g, 0,145 moles) a un segundo recipiente, seguido por un lavado de tubos con agua (10 ml). Los contenidos del primer recipiente se añaden al segundo recipiente, seguido por un lavado de tubos con 2-propanol (60 ml). Los contenidos combinados se calientan a 70 °C durante 2 horas, después se enfrían a 55 °C y se siembran con 10 mg (0,05 % p/p en relación con 4-fluoroacetofenona) de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida. Los contenidos se mantienen a 55 °C durante 6 horas, después se enfrían a temperatura ambiente y se filtran. El producto se lava con 2-propanol acuoso al 50 % (120 ml) y agua (60 ml), después se seca al vacío a 55 °C para obtener 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-

bencenosulfonamida del polimorfo de la Forma I deseada (44,8 g, 80 %).

La invención se describe con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1.

5 Agua desionizada, 1 ml, se mezcló bien con alcohol isopropílico, 1 ml, en un vial de vidrio de 20 ml. Se añadió 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida, Forma II, (258,6 mg) al vial. Se introdujo un agitador magnético y el vial se tapó correctamente. La suspensión se agitó a ~200 rpm durante aproximadamente 30 min. Se observó una suspensión similar a una pasta espesa. La agitación se detuvo y el vial se dejó en reposo durante 3 días. Una parte de la suspensión se eliminó y se secó en papel absorbente. El patrón de rayos x de polvo de este sólido se muestra en la Figura 1. El punto de fusión de algunos cristales aislados observados en microscopía de platina caliente era 148-152 °C. No obstante, este intervalo puede no observarse de forma reproducible debido a la transición de la Forma I a la Forma II entre 140 y 155 °C.

Ejemplo 2.

15 Se suspendieron 380 mg de la Forma II en 2 ml de etanol. Se disolvió parte del compuesto pero algún exceso del compuesto sólido se suspendió en la solución. La suspensión resultante se agitó con un agitador magnético a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante 2 semanas. Al final del periodo, el sólido se filtró y se identificó por DRXP para convertirse en la Forma II.

Ejemplo 3.

20 Se añadieron 1,5 g de la Forma II a 2 ml de acetonitrilo para proporcionar una suspensión. La suspensión se agitó con un agitador magnético a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante 2 semanas. Al final del periodo, el sólido se filtró y se identificó por DRXP para convertirse en la Forma I.

Ejemplo 4.

25 Se añadieron 0,5 g de la Forma II a 2 ml de la mezcla metanol + agua (1:1, v:v) para proporcionar una suspensión. La suspensión se agitó con un agitador magnético a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C durante 4 semanas. Al final del periodo, el sólido se filtró y se identificó por DRXP para convertirse en la Forma I.

Ejemplo 5.

30 Se disolvieron por completo 81,5 kg de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en 81,5 kg de etanol (6 volúmenes) a 40 °C y se filtraron en caliente. Se añadieron 154 l de agua (9 volúmenes) a la solución durante 1 h mientras la temperatura se mantuvo a 40 °C seguido por el enfriamiento a 20 °C. La suspensión se agitó a 20 °C durante 24 h, y se filtró para proporcionar 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida como la Forma I.

Ejemplo 6. Difracción de rayos x de polvo

35 La difracción de rayos x de polvo se realizó utilizando un sistema de difracción Scintag X2 Advanced (controlado por el software DMS/NT 1.30a Scintag y Microsoft Windows NT 4.0). El sistema utiliza una fuente de rayos x de cobre (45 kV y 40 mA) para proporcionar una emisión de $\text{CuK}\alpha_1$ de 1,5406 Å y un detector en estado sólido con refrigeración Peltier. La abertura del haz se controló utilizando una divergencia en un tubo, ranuras de antidispersión de 2 y 4 mm, un detector antidispersión y ranuras de recepción de 0,5 y 0,2 mm de ancho. Los datos se recogieron de 2 a 35° (dos-theta) utilizando una etapa de exploración de 0,03°/etapa con un tiempo de recuento de un segundo por etapa. Se utilizaron soportes circulares de muestra de aluminio de carga superior de Scintag con una cavidad de 12 mm de diámetro para los experimentos. Los polvos se envasaron en el soporte y se presionaron suavemente por un portaobjetos de vidrio para garantizar la coplanaridad entre la superficie de muestra y la superficie del soporte de muestra.

45 Como el experto en cristalografía apreciará, la intensidades relativas de los diversos picos en la tablas proporcionadas a continuación pueden variar en función del número de factores, tales como por ejemplo los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos x o la pureza del material que se está analizando o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones del pico pueden cambiar asimismo para las variantes en la altura de la muestra pero las posiciones del pico permanecerán básicamente como se define en las tablas dadas.

50 El experto en cristalografía también apreciará que las mediciones con una longitud de onda diferente producirán diferentes cambios según la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

Se considera que dichos patrones de DRXP adicionales generados por el uso de longitudes de ondas alternativas son representaciones alternativas de los patrones de DRXP de los materiales cristalinos de la presente invención y

como tales se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Para la Forma I, los ángulos 2-theta, las distancias interplanares d y las intensidades relativas se calcularon a partir de la estructura cristalina única utilizando el módulo de "reflejo en la difracción de polvo" de Accelrys Materials Studio™ [versión 2.2]. Los parámetros de estimulación pertinentes eran en cada caso:

- 5 Longitud de onda = 1,540562 Å (CuKα)
 Factor de polarización = 0,5
 Perfil de pseudo-Voigt (U = 0,01, V = -0,001, W = 0,002)

10 Los patrones de DRXP experimentales y calculados para la Forma I y el patrón experimental para la Forma II se obtienen en las Figuras 1, 2 y 3, respectivamente. Los picos principales de DRXP de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1h-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida se muestran en la Tabla 1. Los picos principales de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1h-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida del patrón de DRXP calculado se muestran en la Tabla 2. La Forma I muestra picos únicos de difracción a 14,0, 18,9, 21,3 21,9, y 25,7 grados de un ángulo dos theta ± 0,1 grados.

15 TABLA 1
 PICOS DE DIFRACCIÓN DE DRXP DE
 4-[5-(4-FLUOROFENIL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL]-BENCENOSULFONAMIDA, FORMA I

Ángulo dos-theta* (grados)	Intensidad relativa**
10,6	14,6
14,0	60,0
14,3	22,2
16,4	74,9
18,0	17,5
18,4	19,3
18,9	80,2
20,9	17,7
21,3	100,0
21,9	96,3
22,6	31,4
22,9	24,0
23,6	28,6
23,9	12,3
24,4	18,6
24,6	19,6
25,7	76,7
27,1	31,9
28,7	11,3
29,2	20,3

*: ± 0,1 grados

** : la intensidad relativa para cada pico se determina normalizando su intensidad a la del pico más fuerte en un ángulo de 21,3° como 100

20 TABLA 2
 PICOS DE DIFRACCIÓN DE DRXP DE
 4-[5-(4-FLUOROFENIL)-3-(TRIFLUOROMETIL)-1H-PIRAZOL-1-IL]-BENCENOSULFONAMIDA, FORMA I, A PARTIR DEL PATRÓN DE DRXP CALCULADO

Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad relativa	Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad relativa	Ángulo 2-theta (grados)	Intensidad relativa
10,6	18,7	19,5	12,0	24,5	39,5
14,0	72,0	20,9	23,1	25,7	100,0
14,3	17,8	21,3	75,7	27,1	37,1
16,3	51,9	21,7	11,9	28,0	16,3
18,0	23,2	21,8	65,7	29,1	16,8
18,1	17,2	22,5	58,0	29,1	19,4
18,4	46,9	22,9	45,9	29,4	10,1
18,7	32,4	23,5	50,5	31,8	11,4
18,9	84,6	24,1	12,4	36,5	11,6
18,9	54,5	24,3	30,7		

Ejemplo 7. Calorimetría de barrido diferencial (CBD).

Los datos de calorimetría de barrido diferencial (CBD) se obtuvieron utilizando un calorímetro CBD (TA Instruments 2920). El polvo (1-5 mg) se envasó en una cubeta de aluminio de CBD. Se colocó una tapa de aluminio en la parte superior de la cubeta y se engarzó. La cubeta engarzada se colocó en la celda de muestra junto con una cubeta vacía como referencia. La temperatura se aumentó a 250 °C a partir de 30 °C a una velocidad de 10 °C/min a menos que se especifique lo contrario. La celda térmica se purgó con nitrógeno seco a 50 ml/min. Se utilizó TA Instruments Thermal Solutions™ para NT (versión 1.3L) para la recogida de datos y se utilizó Universal Analysis™ para NT (versión 2.4F) para el análisis de los datos. Como se observa en la Figura 4, la CBD de la Forma I muestra una transición en la fase endotérmica de la Forma I a la Forma II de 140 °C a 155 °C.

Ejemplo 8. Relación termodinámica entre las Formas I y II.

En este ejemplo, se describe la temperatura de transición entre las Formas I y II. La Forma I y la Forma II son enantiotrópicas, que significa que un polimorfo es estable a temperaturas inferiores a la temperatura de transición, T_t , pero el otro polimorfo es estable a temperaturas superiores a la T_t . Las dos fases sólidas presentan energías libres iguales en la temperatura de transición. El conocimiento de la relación de estabilidad termodinámica es necesario para la selección de las condiciones de cristalización adecuadas para producir la Forma I, y para el desarrollo de la formulación y la fabricación a escala comercial. Es importante determinar la T_t para la preparación y procesamiento de fármacos a granel.

Materiales y procedimientos

Materiales. La muestra de la Forma I utilizada en el presente estudio era pura al 100 % cuando se ensayó por HPLC. La Forma II se preparó calentando la Forma I a 155 °C durante 3 días en un horno seco y se enfrió a temperatura ambiente. Esta muestra de la Forma II estaba libre de degradación química cuando se ensayó por HPLC.

Procedimientos. Cristalización en suspensión. La relación de estabilidad relativa entre las Formas I y II a una temperatura específica se ajustó suspendiendo una mezcla de los dos polimorfos en tolueno en un vial de vidrio sellado que se equilibró a la temperatura de interés. En primer lugar se añadió el exceso de sólido de un polimorfo al tolueno saturado en un vial de vidrio a la temperatura seleccionada. El otro polimorfo se añadió al menos al cabo de media hora. La suspensión se agitó de forma continua durante al menos tres días. Una parte de la suspensión se retiró y se filtró de forma inmediata. El sólido filtrado se analizó utilizando DRXP para identificar el sólido de equilibrio a esa temperatura. El polimorfo de equilibrio es termodinámicamente más estable a la temperatura específica. Repitiendo el experimento a diferentes temperaturas, se ajustó la T_t .

Resultados.

Cristalización en suspensión. Los resultados de la cristalización en suspensión mostraron que superior a 71,5 °C, una mezcla de las Formas I y II siempre se convierte en la Forma II, pero inferior a 71,0 °C, la Forma I se encontraba en la fase sólida de equilibrio. Por lo tanto, la Forma I es termodinámicamente más estable a menos de 71,0 °C, y la Forma II es más estable a más de 71,5 °C. La T_t debe oscilar entre 71,0 y 71,5 °C.

Discusión.

Es importante determinar la T_t para la preparación y el procesamiento de fármacos a granel. Por ejemplo, una etapa que comprende la cristalización de la solución se implica a menudo antes en el aislamiento final del fármaco a granel. Si la T_t para la forma deseada se encuentra por debajo de la temperatura de cristalización, podría ser difícil cristalizar el fármaco constantemente como una fase pura. Otro ejemplo es el secado los gránulos que contienen el fármaco tras la granulación en húmedo. Si la temperatura de secado es superior a la T_t del polimorfo sin controlar pueden producirse cambios en el fármaco. Los cambios pueden afectar, a su vez, al procesamiento posterior, a la calidad y al rendimiento de los productos finales. La temperatura de transición, T_t , se determinó que era aproximadamente 71 °C al utilizar la cristalización en suspensión. Puesto que la Forma I es más estable a temperaturas inferiores a aproximadamente 71 °C y se vuelve metaestable con respecto a la Forma II a temperaturas superiores a ~71 °C, el cristal de la Forma I debería mantener su estabilidad en estado sólido durante el intervalo normal de temperaturas de cristalización y almacenamiento, siempre y cuando la temperatura sea inferior a 71 °C.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma cristalina, Forma I, de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida que tienen un patrón de difracción de rayos x en polvo que comprende picos expresados en grados ($\pm 0,1$ grados) de un ángulo dos theta de 14,0, 18,9, 21,3, 21,9, y 25,7 obtenido utilizando rayos x de $\text{CuK}\alpha_1$ (longitud de onda = 1,5406 angstroms).
2. Un procedimiento para convertir una forma cristalina, Forma II, de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida descrita en la Figura 3 en la forma cristalina de la reivindicación 1 que comprende
- 10 (a) mezclar una suspensión de la Forma II de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en un disolvente adecuado en el que la solubilidad del fármaco es superior a 1 mg/ml e inferior a 800 mg/ml a una temperatura de 0 °C a 60 °C;
- (b) agitar la suspensión a una temperatura de 0 °C a 60 °C durante 24 a 72 horas; y
- (c) recoger los cristales de la Forma I.
3. Un procedimiento para convertir una forma cristalina, Forma II, de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en la forma cristalina de la reivindicación 1 que comprende:
- 15 (a) disolver dicha Forma II en un disolvente miscible en agua en el que la solubilidad de la Forma II es superior a 2 mg/ml a una temperatura de 10 °C a 60 °C;
- (b) precipitar el compuesto añadiendo agua;
- (c) agitar la suspensión de la etapa ii) durante 2 a 72 horas a una temperatura de 15 °C a 45 °C; y
- (d) recoger los cristales de la Forma I.
- 20 4. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1, en la que dicha composición es una forma de dosificación unitaria seca sólida.
5. La composición de la reivindicación 4, que comprende además un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto que tiene la forma cristalina de la reivindicación 1 o una composición de la reivindicación 4 para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una afección inflamatoria en un animal.
- 25 7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en el que dicho animal se selecciona entre el grupo que consiste en ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, cerdos, aves, gatos, perros y seres humanos.
8. Un procedimiento de preparación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 30 (a) mezclar de 1,0 a 1,6 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4-fluoroacetofenona, de 1,0 a 1,5 moles de un alcóxido metálico por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad conocida de 4-fluoroacetofenona para preparar una mezcla;
- (b) combinar la mezcla de la etapa (a) con una combinación de 415 a 1.245 ml de agua por mol de 4-fluoroacetofenona, de 1,1 a 2,0 moles de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4-fluoroacetofenona, de 0,8 a 1,2 moles de clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad de un
- 35 disolvente adecuado, de modo que la cantidad total de disolvente en la mezcla sea de 550 a 1.660 ml por mol de 4-fluoroacetofenona;
- (c) añadir a la mezcla una cantidad de siembra de cristales de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en base a 4-fluoroacetofenona;
- (d) recoger los cristales de la Forma I.
- 40 9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además la adición en la etapa (a), de hasta 1.380 ml de un disolvente adecuado por mol de 4-fluoroacetofenona a la mezcla.
10. Un procedimiento de la reivindicación 8 de fabricación de la forma cristalina de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- 45 (a) mezclar 1,2 a 1,45 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4-fluoroacetofenona, de 1,1 a 1,35 moles de un alcóxido metálico por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad conocida de 4-fluoroacetofenona para fabricar una mezcla;
- (b) combinar la mezcla de la etapa (a) con una combinación de 650 a 870 ml de agua por mol de 4-fluoroacetofenona, de 1,2 a 1,7 moles de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4-fluoroacetofenona, de 0,9 a 1,1 moles de clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4-fluoroacetofenona, y una cantidad de un
- 50 disolvente adecuado, de modo que la cantidad total de disolvente en la mezcla sea de 600 a 1.000 ml por mol de 4-fluoroacetofenona;
- (c) añadir a la mezcla una cantidad de siembra de cristales de la Forma I de 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-bencenosulfonamida en base a 4-fluoroacetofenona;
- (d) recoger los cristales de la Forma I.

11. El procedimiento de la reivindicación 8 o 10, en el que el alcóxido metálico se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, butóxido terciario de sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, butóxido terciario de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, butóxido terciario de potasio, y sus mezclas.
- 5 12. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además una etapa tras la etapa (a) que comprende calentar la mezcla a una temperatura superior a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo hasta completar la reacción.
13. El procedimiento de la reivindicación 12, que comprende además una etapa tras la etapa de calentamiento que comprende enfriar la mezcla de -5 °C a 30 °C.
- 10 14. El procedimiento de la reivindicación 8 o 10, en el que la etapa (b) comprende añadir la mezcla a la combinación de agua, ácido clorhídrico, y clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina.
15. El procedimiento de la reivindicación 8 o 10, en el que el disolvente de la etapa (b) es un alcohol.
16. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además una etapa tras la etapa (b) que comprende calentar la mezcla a una temperatura superior a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo hasta completar la reacción.
- 15 17. El procedimiento de la reivindicación 16, que comprende además una etapa tras la etapa de calentamiento que comprende estabilizar la mezcla a una temperatura de la temperatura ambiente a 71,5 °C.
18. El procedimiento de la reivindicación 8 o 10, en el que la cantidad de siembra es de 0,0001 % a 50 % p/p.
19. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además una etapa tras la etapa (c) que comprende calentar la mezcla a una temperatura a partir de 40 °C a menos de 71,5 °C durante 1 a 10 horas.
- 20 20. El procedimiento de la reivindicación 19, que comprende además una etapa tras la etapa de calentamiento que comprende enfriar la mezcla de -5 °C a 30 °C.
21. El procedimiento de la reivindicación 8 o 10, que comprende además una etapa tras la etapa (c) que comprende filtrar la mezcla, y lavar los cristales de la Forma I con un disolvente adecuado o agua, o sus mezclas.
- 25 22. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además una etapa tras la etapa (d) que comprende secar los cristales de la Forma I a una temperatura de 15 °C a 80 °C.

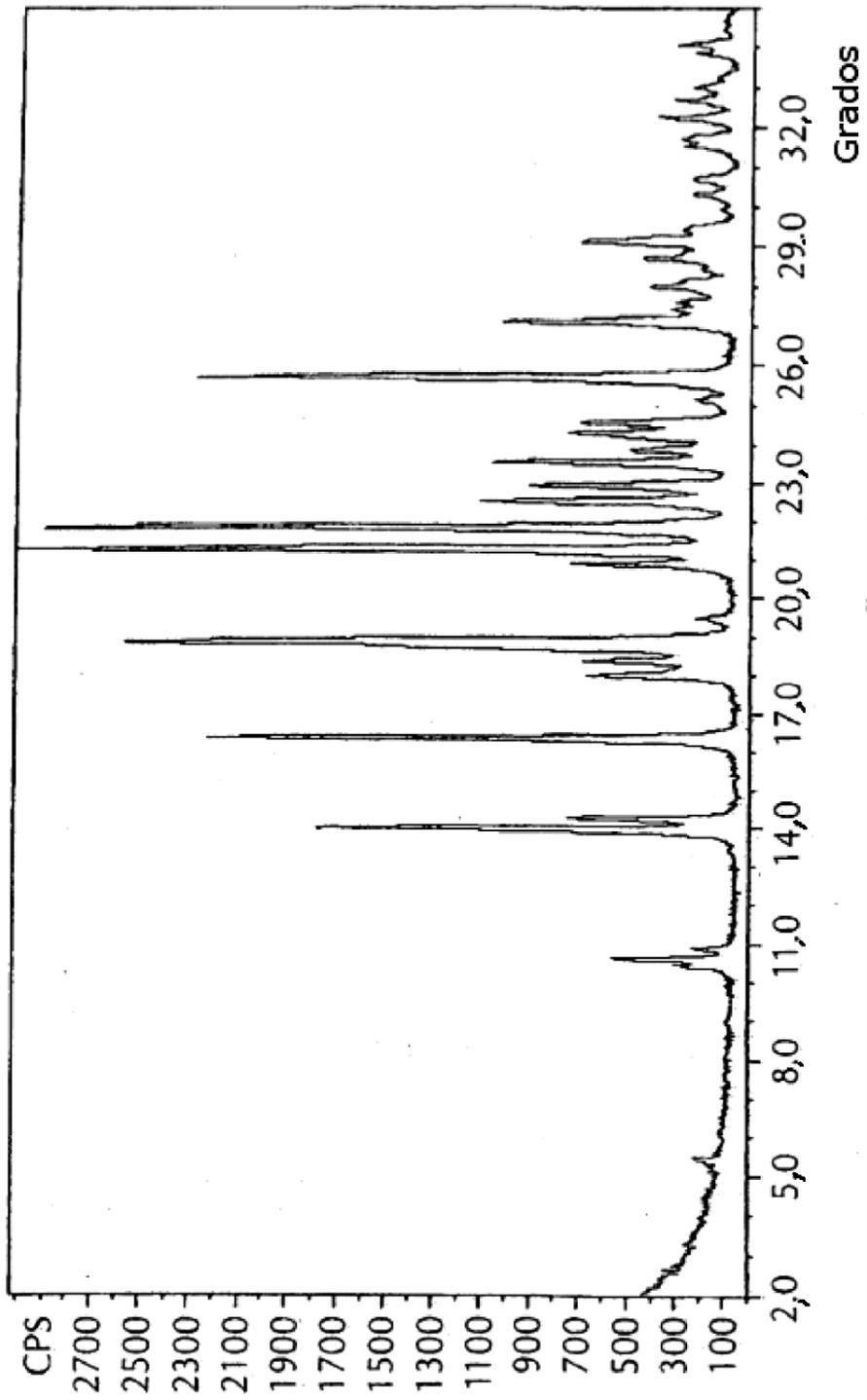


FIG. 1

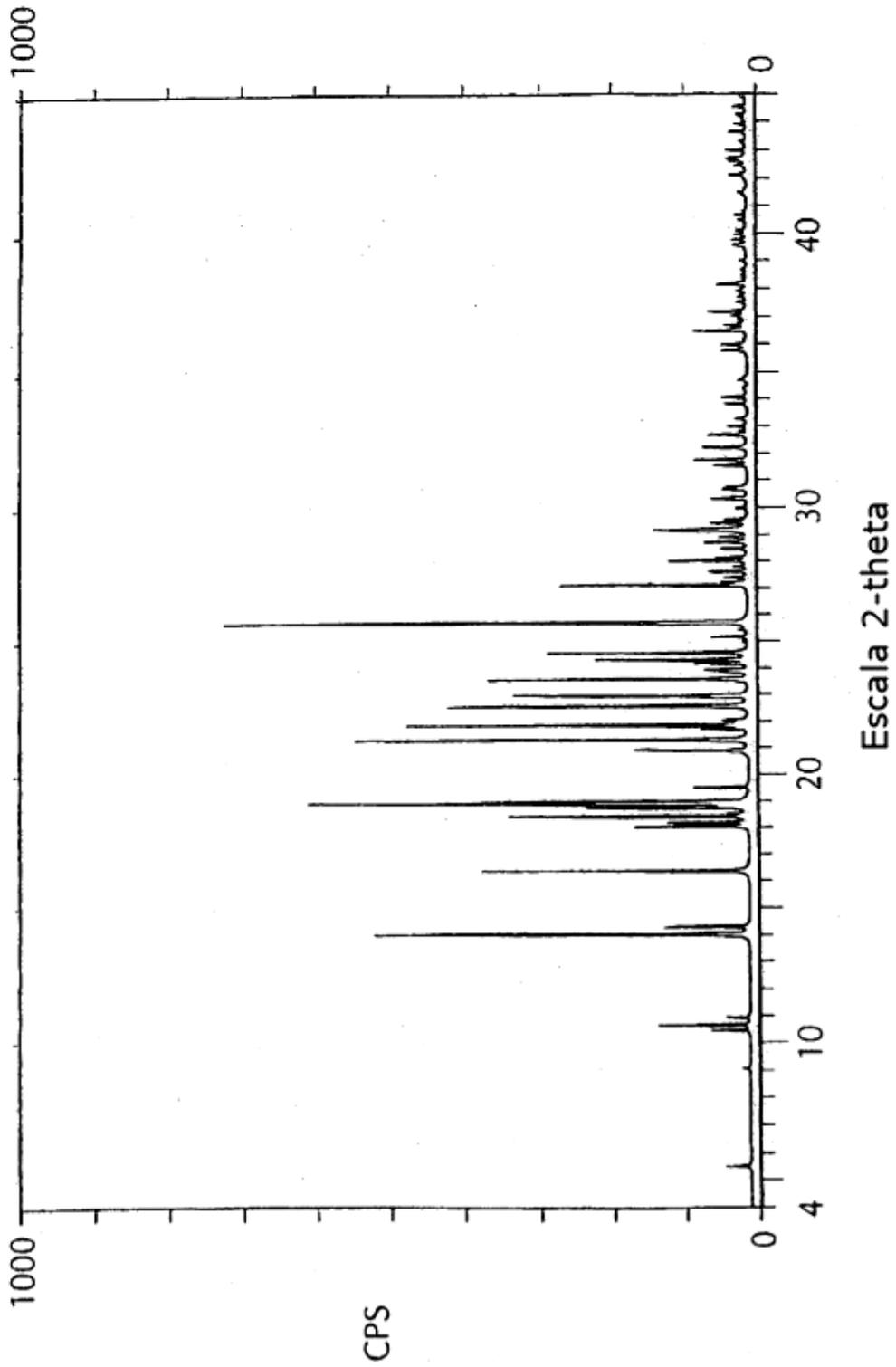


FIG. 2

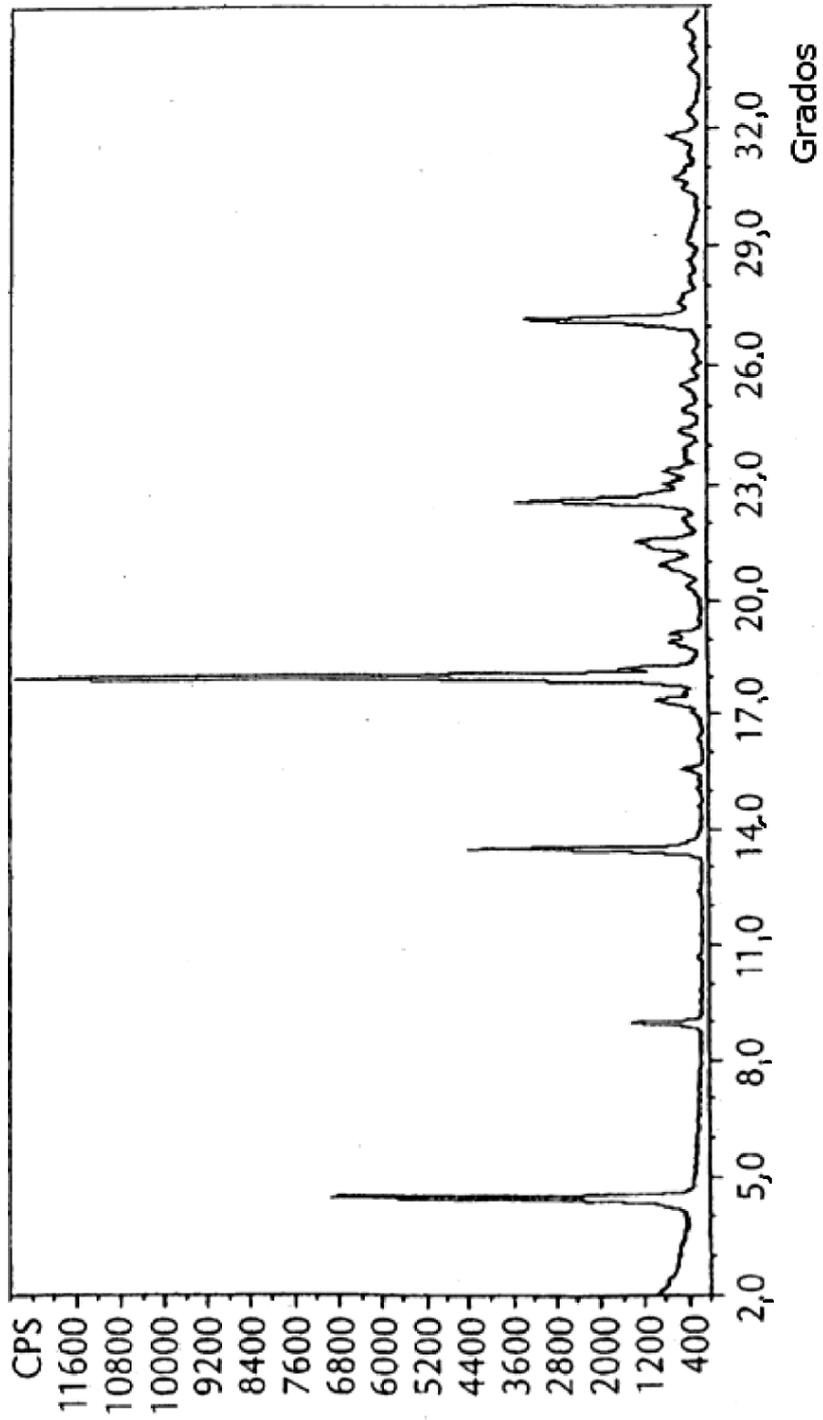


FIG. 3

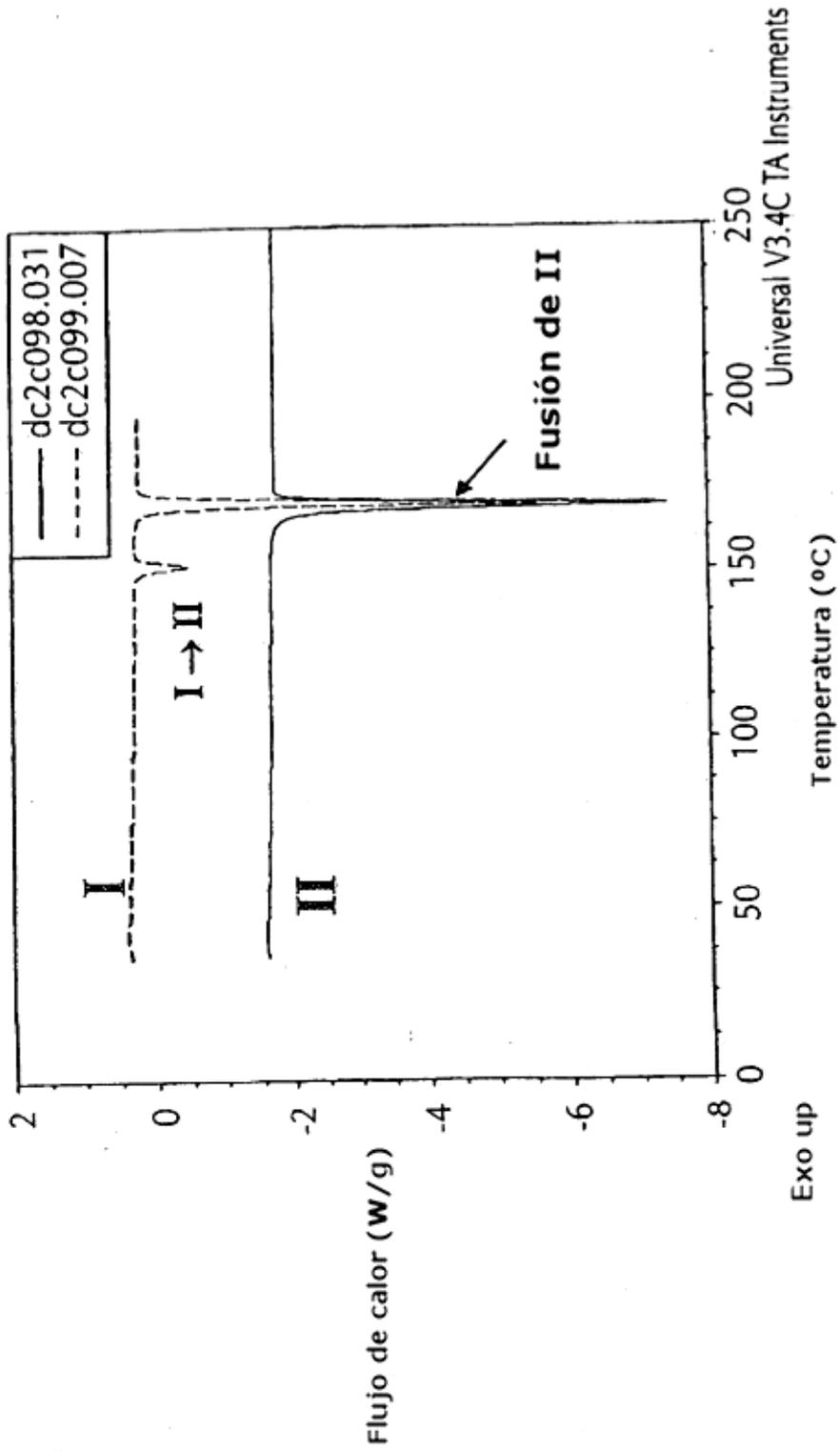


FIG. 4