

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-98012

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADO DE PIRAZOL CRISTALINO.

SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 301 Henrietta Street, kalamazoo, MI 49001. E.U.A.

AG1K 31/415; AG1P 29/00.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de septiembre de 2006

P2006/000188

55

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-Nov-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747 Bta TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: CHANGQUAN CALVIN SUN, GARRY O'CONNOR

Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, E.U.A.; Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ. Gran Bretaña.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; GRAN BRETAÑA

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000735

Fecha Marzo 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/095349

Fecha Octubre 13, 2005

4

Título (54) DERIVADO DE PIRAZOL CRISTALINO.

Clasificación Internacional (51) C07D 231/12, A61K 31/415, A61P 29/00.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 1, 2004

(31) Número de Solicitud

60/558,469

5

Comprobante de pago No. 06 - 74,976

Fecha Septiembre 28, 2006

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

7
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088012-00000-0000
Fec: 2006-09-29 16:26:12 Dep. 208u NUECREACIONES
TIZ. 11 PATENTEYII
Ere: 372 FASENACIONALI
A01411 PRESENTACION Fone: 101

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 74,976
FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710006	27/09/2006	3,048,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SE CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 04-383

Efectuada el día 24 de noviembre de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia & Upjohn Company LLC a Carlos R. Olarte, y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

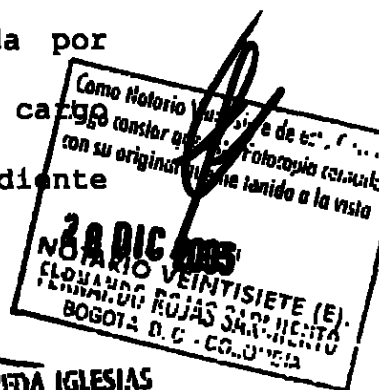
(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Secretario Asistente, 8 de noviembre de 2004.

En inglés y en español viene certificación notarial del 8 de noviembre de 2004 mediante el cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial fue firmada por Jane E. Callahan, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 12/11/2005, según consta en su correspondiente sello notarial.

Estado de Nueva York - Condado de Nueva York

JR

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. J. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL D.E.C.O.P.



Suscrito y jurado ante mí a los 8 días del mes de noviembre de 2004.

(Fdo.) Jane E. Callahan

No. 405290

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Jane E. Callahan, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estando en mi sello oficial, el día 15 de noviembre de 2004.

Como Notario Veintisiete de este Estado
hago constar que ésta Fotocopia de
con su original que ha tenido a la vista.

28 DIC 2004

NOTARIO VEINTISIETE (E).
FERNANDO ROJAS SARRIENTO
BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

SERGIO ANDRÉS RIVERA IGLESIAS
C. C. 1773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No 0139 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

✓6
6

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal
Supremo del Estado de Nueva York.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 15 de noviembre de 2004

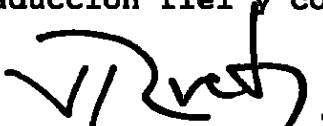
7. Por parte del Secretario Encargado del Estado de Nueva
York

8. Bajo el Número NYC-10317312A

9. Aparece Sello del Distrito de Columbia

10. Firmado por James Bizarri, Secretario de Estado Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

IGLESIAS
28 DIC 2005
VEINTISIETE (E)
RESOLUCION No 003387
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DISTRITO C - COLOMBIA

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

14
x

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 15th day of November 2004

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10317312A

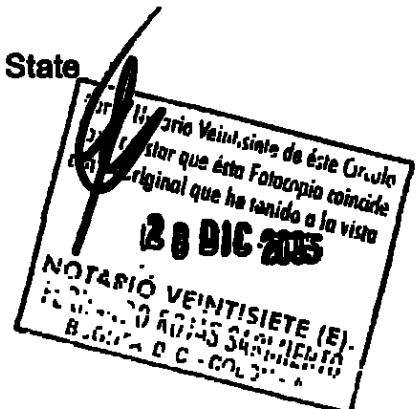
9. Seal/Stamp

10. Signature

James Bizzarri

James Bizzarri

Special Deputy Secretary of State



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Pharmacia & Upjohn Company LLC

301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 U.S.A.

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

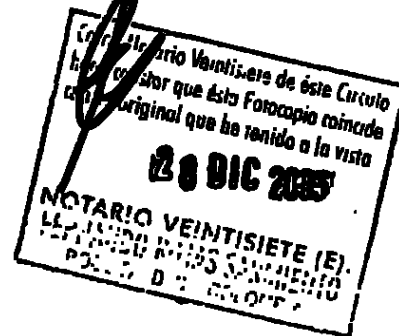
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary

Date/Fecha: November 8, 2004

City/Country/Ciudad, País: New York, NY U.S.A.



State of New York
County of New York, }

No 405290 Form 1

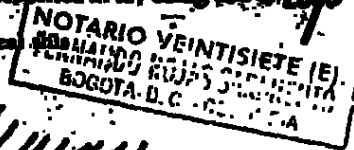
I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Jane E. Colla
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office; that I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal

NOV 15 2004

FEE PAID \$3.00



Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, *Nov. 8, 2004*

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

Grover F. Fuller Jr., Assistant Secretary
of legal age and domiciled in
150 East 42nd Street, New York, NY 10017 U.S.A.
signed the foregoing document.

1. Que

mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant Secretary of Pharmacia & Upjohn Company LLC

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That Pharmacia & Upjohn Company LLC, having its principal place of business located in 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

State of New York
County of New York

Seen to before me
this 8th day of Nov. 2004

Jane E. Callahan
JANE E. CALLAHAN
Notary Public, State Of New York
No. 01CA4959877
Qualified in New York County
Commission Expires 12/11/2005



**El suscrito GEORGE ANDREW LEWIS Notario Público de Town de Slough
en Berkshire, debidamente autorizado bajo juramento, ejerciente de dicha
ciudad,**

**Por el presente certifico y testifico que las firmas del documento precedente
son auténticas.**

CESIONES

**EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial
en la antedicha ciudad de Slough, el 12 de septiembre de 2006.**

**George Andrew Lewis
Notario Público
(Sello Oficial)**

31/12

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

El presente documento público

- 2. Fue firmado por: George Andrew Lewis**

- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público**

- 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público**

Se certifico

- 5. En Londres**

- 6. El 13 de septiembre de 2006**

- 7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.**

- 8. Bajo el Número H138366**

- 9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad de Londres.**

- 10. Firmado por L. Groves
Secretario de Estado.**

✓
B

PC27773A

CO-1

CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC una sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América domiciliada en 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América por el presente vendemos y cedemos a la mencionada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora PIRAZOLES CRISTALINOS, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos esté documento de nuestro puño y letra

Kalamazoo, MI, 16 de marzo de 2005 (Fdo) Changquan Calvin SUN.
Lugar, fecha y firma, USA – Changquan Calvin SUN

31 de marzo de 2005 (Fdo) Garry O'CONNOR, Sandwich Kent, England
Lugar, fecha y firma, USA – Garry O'CONNOR

06/188

75
KA

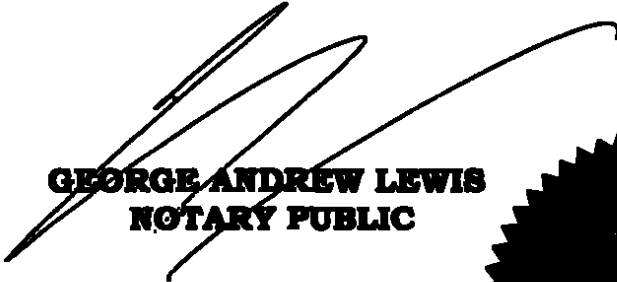
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

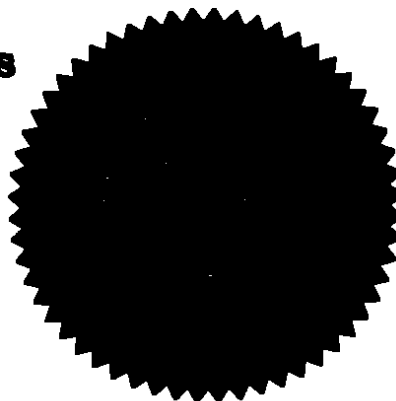
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Slough aforesaid, this 12th day of September Two Thousand and Six


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



5540

5

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by George Andrew Lewis
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 13 September 2006

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H138366**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: L. Groves

LG



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

24
16

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in CRYSTALLINE PYRAZOLES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Kalamazoo, MI

16 March 2005



Place, date and signature - Changquan Calvin SUN

31st March 2005

Garry O'Connor

Sandwich Kent England.

Place, date and signature - Garry O'CONNOR

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 October 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/095349 A1

(51) International Patent Classification: C07D 231/12,
A61K 31/415, A61P 29/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/000735

(22) International Filing Date: 21 March 2005 (21.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/558,469 1 April 2004 (01.04.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA & UPJOHN COMPANY LLC [US/US]; 301
Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SUN, Changquan,
Calvin [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US). O'CON-
NOR, Garry [GB/GB]; Pfizer Global Research & Devel-
opment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

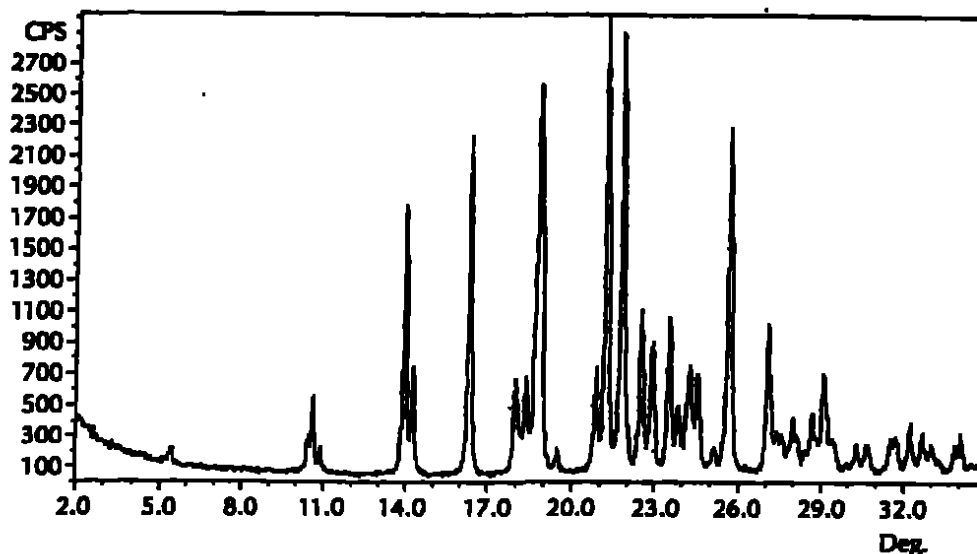
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CRYSTALLINE PYRAZOLE DERIVATIVE



(57) Abstract: The present invention relates to crystal forms of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzene-
sulfonamide and methods for preparation, interconversion, and isolation of such crystals.

WO 2005/095349 A1

CRYSTALLINE PYRAZOLE DERIVATIVE

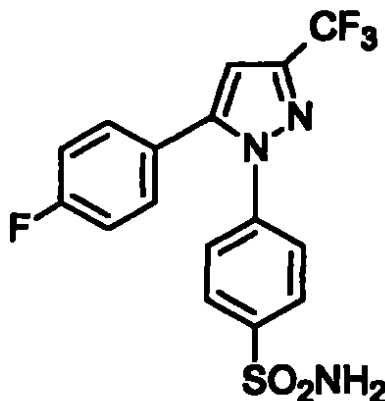
FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to crystal forms of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide and methods for preparation, interconversion, and isolation of such crystals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Field of Invention

5-Phenylpyrazolyl-1-benzenesulfonamides are a novel synthetic class of compounds with potent COX-2 inhibitory activity useful for the treatment of arthritis and other conditions due to inflammation. 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide is a 5-phenylpyrazolyl-1-benzenesulfonamide having the following structure:



Formula I

Background Art

The compound of Formula I is disclosed in U.S. Pat. Nos. 5,466,823 (Tally et al.) and 5,521,207 (Graneto). These patents are incorporated herein by reference. Although the preparation of the compound of Formula I is disclosed, the specification is silent as to the isolation and nature of crystal forms of the agent. There is a need to identify polymorphic behavior as a means of ensuring robust processes, avoid tableting problems, tablet failure, crystal growth in suspensions and resultant caking, precipitation from suspensions as well as chemical production problems such as filterability, and to ensure analytical reproducibility (see *Analysis of Organic Polymorphs, A Review*; Threlfall, T.L., *Analyst*, 120, pp.2435-2459).

2x
H

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides a crystal, Form I, of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees (± 0.1 degree) of two theta angle of 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, and 25.7 obtained using $\text{CuK}\alpha_1$ X-ray (wavelength = 1.5406 Angstroms). In another aspect of the invention, a process is provided for converting crystal Form II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide into the crystal Form I comprising i) mixing a suspension of Form II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide in a suitable solvent at a temperature from about 0°C to about 60°C; ii) stirring the suspension at a temperature from about 0°C to about 60°C for 24 to 72 hours; and iii) collecting the Form I crystals. In another aspect of the invention, the solvent in said process is chosen from the group consisting of water, methanol, ethanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, methylene chloride, toluene, and tetrahydrofuran, and mixtures thereof.

An additional aspect of the invention is process for converting crystal Form II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide into the crystal Form I comprising (i) dissolving said Form II in a water miscible solvent in which the solubility of Form II is greater than 2 mg/mL at a temperature from about 10°C to about 60°C; (ii) precipitating the compound by the addition of water; (iii) stirring the suspension of step (ii) for 2 to 72 hours at a temperature from about 15°C to about 45°C; and (iv) collecting the Form I crystals. In another aspect of the invention, solvent for this process is selected from the group consisting of ethanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, and dimethylformamide.

In a further aspect, the invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I of crystal Form I. In another aspect of the invention, the pharmaceutical composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Still another object of the present invention is to provide a method for preventing or treating inflammatory conditions in animals by using a therapeutically effective amount of a novel composition of the present invention. A further object of the present invention is to provide a use of a novel composition of the present invention in the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of an inflammatory condition in an animal.

A further object of the invention is to prepare crystal Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide by:

- Step (a) mixing 1.0 to 1.6 moles, or preferably 1.2 to 1.45 moles, or more preferably 1.25 to 1.35 moles, of alkyl trifluoroacetate per mole of
- 5 4-fluoroacetophenone with 1.0 to 1.5 moles, or preferably 1.1 to 1.35 moles, or more preferably 1.15 to 1.25 moles, of a metal alkoxide per mole of 4-fluoroacetophenone, and a known quantity of 4-fluoroacetophenone to make a mixture. Optionally, up to 1,380 ml, or preferably up to 900 ml, or more preferably up to 490 ml, of a suitable solvent, preferably 2-propanol, is added in this step. Optionally, the mixture of step (a)
- 10 is heated at a temperature above ambient temperature up to reflux temperature, or preferably at a temperature of 40°C to 70°C, or more preferably at a temperature of 50°C to 60°C, for 1 to 24 hours, or preferably for 1 to 10 hours; or more preferably for 1 to 4 hours, or more preferably until the reaction is complete. Optionally, after such heating, the mixture is then cooled to a temperature of -5°C to 30°C, or more
- 15 preferably to ambient temperature.

- Step (b) The mixture of step (a) is combined with, or preferably added to, a combination of 415 to 1,245 ml, or preferably 650 to 870 ml, or more preferably 725 to 795 ml, of water per mole of 4-fluoroacetophenone, plus 1.1 to 2.0 moles, or preferably 1.2 to 1.7 moles, or more preferably 1.3 to 1.5 moles, of concentrated
- 20 hydrochloric acid per mole of 4-fluoroacetophenone, plus 0.8 to 1.2 moles, or preferably 0.9 to 1.1 moles, or more preferably 0.95 to 1.05 moles, of 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride per mole of 4-fluoroacetophenone, and an amount of a suitable solvent, preferably a C₁-C₆ alcohol, or more preferably 2-propanol, so that the total amount of the solvent in the mixture is from 550 to 1,660
- 25 ml, or preferably from 600 to 1,000 ml, or more preferably from 650 to 750 ml, per mole of 4-fluoroacetophenone. Optionally, the mixture of step (b) is heated at a temperature above ambient temperature up to reflux temperature, or preferably at a temperature of 40°C to 70°C, or preferably at a temperature of 50°C to 70°C, for 1 to 24 hours, or preferably for 1 to 10 hours; or more preferably for 1 to 4 hours, or more
- 30 preferably until the reaction is complete. Optionally, after such heating, the mixture is then stabilized at a temperature of ambient temperature from 71.5°C, or preferably from 40 °C to 65 °C, or more preferably from 50°C to 60°C.

21

Step (c) Then, a seeding amount, or preferably 0.0001% to 50% wt/wt, or more preferably 0.001% to 5% wt/wt, or more preferably 0.01% to 0.5% wt/wt, of crystals of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide relative to 4-fluoroacetophenone is added to the mixture.

- 5 Optionally, the mixture of step (c) is heated at a temperature from 40°C to less than 71.5°C, or preferably at a temperature of 50°C to less than 71.5°C, or more preferably at a temperature of 50°C to 60°C, for 1 to 10 hours, or preferably for 3 to 8 hours; or more preferably for 5 to 7 hours. Optionally, after such heating, the mixture is then cooled to a temperature of -5 °C to 30°C, or more preferably to ambient temperature.
- 10 Optionally, the mixture is filtered and washed with a suitable solvent, preferably an alcohol, more preferably 2-propanol, or water or a mixture thereof. Optionally, the solvent is in an amount of 300 to 1,500 ml, or preferably 600 to 1060 ml, or more preferably 800 to 860 ml, of per mole of 4-fluoroacetophenone, and the water is in an amount of 100 to 700 ml, or preferably 285 to 545 ml, or more preferably 385 to 445
- 15 ml, per mole of 4-fluoroacetophenone.

Step (d) The Form I crystals are then collected. Optionally, the Form I crystals are dried at a temperature of 15°C to 80°C, or preferably at a temperature of 30 °C to 65 °C, more preferably at 50 °C to 60 °C.

- In another aspect of the invention, the metal alkoxide of step (a) is chosen
- 20 from the group consisting of sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tertiary butoxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tertiary butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, and potassium tertiary butoxide, and mixtures thereof, or preferably sodium methoxide.

- 25 These, and other objects, will readily be apparent to those skilled in the art.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- Figure 1. Presented in Figure 1 is the experimental powder X-ray diffraction (PXRD) pattern of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide.
- 30 Figure 2. Presented in Figure 2 is the calculated powder X-ray diffraction (PXRD) pattern of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide.

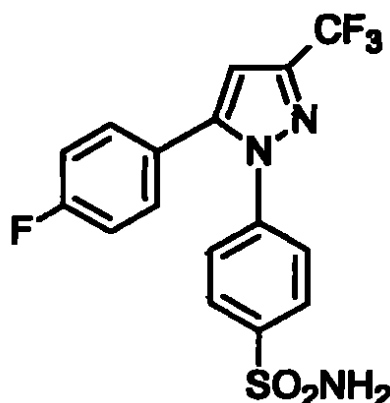
36
22

Figure 3. Presented in Figure 3 is the powder X-ray diffraction (PXRD) pattern of Form II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide.

Figure 4. Presented in Figure 4, is the differential scanning calorimetry (DSC) data of Forms I and II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The selective COX-2 inhibitor 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide (Formula I)



Formula I

has been described in U.S. Patent Nos. 5,466,823 and 5,521,207. The description describes a synthesis of the compound, but is silent with respect to the crystalline form which is obtained. As described in the examples, following the procedure given in these patents leads to crystals of Form II, which has been demonstrated by powder X-ray diffraction (PXRD) patterns. The inventors have found that this crystal form is unstable with respect to another form, Form I, at ambient temperature and pressure. The forms can be distinguished by their PXRD (powder X-ray diffraction) patterns.

Definitions

As referred to in the present application, "water miscible" means capable of being mixed with or dissolved in water at all proportions.

As referred to in the present application, "anhydrous crystalline" refers to a crystal that does not contain substantial amounts of water. The water content can be determined by methods known in the art including, for example, Karl Fischer titrations. Preferably an anhydrous crystalline form contains at most about 1% by

A
B

weight water, more preferably at most about 0.5% by weight water, and most preferably at most about 0.1% by weight water.

As referred to in the present application, "stable" in bulk drug stability tests means that at least about 90% by weight, preferably at least about 95% by weight, and
5 more preferably at least about 99% by weight of the bulk drug remains unchanged after storage under the indicated conditions for the indicated time.

"DSC" means differential scanning calorimetry.

The term alkyl, unless otherwise specified, where used either alone or with other terms such as "trifluoroacetate", embraces linear or branched having one to four
10 carbon atoms, or preferably two carbon atoms. Non-limiting examples include groups such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, and sec-butyl.

"Metal alkoxides" are metal salts of an alcohol. Generally, the metal alkoxides contain sodium, lithium, or potassium as the metal. In this invention they are used in the form of an alcohol solution. Generally, the alcohol corresponds to the alcohol of
15 the alkoxide. Non-limiting examples of metal alkoxides include sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tertiary butoxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tertiary butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, potassium tertiary butoxide, and mixtures thereof.

20 Seeding is a technique of using a single crystal or more to induce the formation of more crystals from a mixture, solution, or suspension. A seeding amount is the amount of material that, when added to a mixture, solution, or suspension, is able to cause the formation of the desired form of a compound. While in theory, this amount can be very small, in practice, a larger amount is used. This amount can be any
25 amount that can be reasonably handled and is sufficient to cause the formation of the desired form of a compound. As a non-limiting example, amounts of 0.0001% to 50% wt/wt of the seeding compound based on a reference compound can be used as a seeding amount.

The term "C" when used in reference to temperature means centigrade or
30 Celsius.

"Ambient temperature" is the air temperature surrounding an object. It is the temperature inside a room, which generally is from 15 to 25 degrees centigrade.

32
A

Reflux is a technique used in chemistry to apply energy to reactions over an extended period of time. For this technique, a liquid reaction mixture is placed in a vessel open only at the top. This vessel is connected to a vertical condenser, such that any vapors given off are cooled back to liquid, and fall back into the reaction vessel.

- 5 The vessel is then heated vigorously for the course of the reaction. The advantage of this technique is that it can be left for a long period of time without the need to add more solvent or fear of the reaction vessel boiling dry. In addition because a given solvent will always boil at a certain temperature, the reaction will proceed at the same temperature. Because different solvents boil at different temperatures, by careful
- 10 choice of solvent, the temperature of the reaction can be controlled. "Reflux temperature" as used herein refers to the temperature at which a particular solvent boils during the reflux technique. For example, 2-propanol has a boiling point of 82°C; methanol has a boiling point of 65°C at sea level.

- In reference to step (a), "reaction completion" is determined by confirming
- 15 that the amount of 4-fluoroacetophenone left in the mixture is less than or equal to 2% w/w relative to the input charge of 4-fluoroacetophenone by using the following HPLC method:

Column: Discover HS F5, 5u, 250 X 4.6 mm Supelco Cat # 567517-U

Mobile Phase (Gradient):

Time	% Mobile Phase A	% Mobile Phase B
0	60	40
15.0	60	40
15.1	20	80
20.0	20	80
20.1	60	40
27.0	60	40

- 20 A: 0.05% (v/v) TFA in Water
B: 0.05% (v/v) TFA in Acetonitrile

Flow Rate: 1 ml/min

Injection: 20µl

- 25 Detection: 247 nm

- In reference to step (b), "reaction completion" is determined by confirming that the amount of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide formed is greater than 90% by using the following HPLC
- 30 method:

Column: Zorbax Eclipse XDB Phenyl, 3.5 µm, 150 x 4.6 mm

Mobile Phase: 55/45 v/v Methanol/ 25 mM H₃PO₄ at pH 2.5 (pH adjusted with NaOH)
Run time: 30 mins

Column temperature: 35°C
5 Flow rate: 1.0 ml/min
Injection volume: 15 µl
Detection: UV at 254 nm
Sample concentration: 0.4 mg/ml

10 "Therapeutically effective amount" refers to that amount of the compound being administered which will prevent a condition (eg, an inflammatory condition), or will relieve to some extent one or more of the symptoms of the disorder being treated. Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to
15 achieve the intended purpose. Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art, especially in light of the detailed disclosure provided herein.

Animals that are suitable recipients of the compounds of the present invention include but are not limited to humans or other mammals or animals, for example, farm
20 animals including cattle, sheep, pigs, horses, goats and poultry (e.g., chickens, turkeys, ducks and geese) and other birds, and companion animals such as dogs, cats, and exotic and/or zoo animals. Treatment of both rodents and non-rodent animals is contemplated.

In practice, the amount of the compound to be administered ranges from about
25 0.001 to 100 mg per kg of animal body weight, such total dose being given at one time or in divided doses. It may be administered alone or in combination with one or more other drugs. Generally, it will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term 'excipient' is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of
30 excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those
35 skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found,

34
26

for example, in Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

For use as an anti-inflammatory agent in animals the inventive composition may be administered either orally or by injection. Where it is desired to administer the inventive composition in a dry, solid unit dosage form, capsules, boluses or tablets containing the desired amount of active compounds usually are employed. These dosage forms are prepared by intimately and uniformly mixing the active ingredient with suitable finely divided diluents such as starch, lactose, talc, magnesium stearate, vegetable gums, and the like. Such unit dosage formulations may be varied widely with respect to their total weight and content of the anti-inflammatory agent depending upon factors such as the type of host animal to be treated, the severity and type of inflammation, and the weight of the host. The formulation of tablets is discussed in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Alternatively, the anti-inflammatory compositions of the present invention may be administered to animals parenterally, for example, by intraruminal, intramuscular, or subcutaneous injection in which event the active ingredients are dissolved or dispersed in a liquid carrier vehicle. For parenteral administration, the active materials are suitably admixed with an acceptable vehicle, preferably of the vegetable oil variety such as peanut oil, cottonseed oil, and the like. Other parenteral vehicles such as organic preparations using solketal, propylene glycol, glycerol formal, and aqueous parenteral formulations are also used, often in combination in various proportions. The active compound or compounds are dissolved or suspended in the parenteral formulation for administration; such formulations generally contain from 0.005 to 5% by weight of the active compound.

Detailed Description of the Invention

In the following description of the invention, specific embodiments in which the invention may be practiced are described. These embodiments are described in sufficient detail to enable those skilled in the art to practice the invention. Other embodiments may be utilized, and logical and other changes may be made without departing from the scope of the invention. The following detailed description is, therefore, not to be taken in a limiting sense, and the scope of the invention is defined

only by the appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

Form II is the crystal form obtained from the procedure described in U.S. Pat. No. 5,466,823. Methods for obtaining crystal Form I are illustrated by the following non-limiting descriptions and examples.

In one method, 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide of crystal Form II may be suspended and mixed in suitable solvent in which the concentration of drug is higher than the saturation point, at a temperature from about 0°C to about 60°C. A suitable solvent is one in which the solubility of the drug is greater than about 1 mg/mL and less than about 800 mg/mL. Examples of suitable solvents include but are not limited to water, methanol, ethanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, methylene chloride, toluene, and tetrahydrofuran, and mixtures thereof. The suspension is stirred at a temperature from about 0°C to about 60°C for 24 to 72 hours. The Form I crystals are collected by filtration.

In another procedure, the crystal Form I can be prepared by precipitation from a solution of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide in a suitable water miscible solvent in which the compound solubility is greater than 2 mg/mL, by the addition of water at a temperature from about 10°C to about 60°C. Examples of suitable solvents for the preparation of Form I from Form II include ethanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, and dimethylformamide. Subsequent to the initial precipitation with water, the suspension is stirred for 24 to 72 hours at a temperature from about 15°C to about 45°C, and the Form I crystals are collected by filtration.

Preparation 1. Preparation of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide, Form II.

The following procedure is essentially identical to that of Example 1 of U.S. Patent No. 5,521,207 with the non-critical variation of using 4-fluoroacetophenone instead of 4-chloroacetophenone as a starting material.

Step 1: Preparation of 4,4,4-trifluoro-1-[4-(fluoro)phenyl]-butane-1,3-dione.

Ethyl trifluoroacetate (2.35 g, 1.66 mmol) was placed in a 50 mL round bottom flask, and dissolved in methyl tert-butyl ether (7.5 mL). To the stirred solution was added 25 weight % sodium methoxide (4.0 mL, 17.7 mmol) via an addition funnel over a 2 minute period. Next, 4'-fluoroacetophenone (2.1 g, 15 mmol) was

28
29

dissolved in methyl tert-butyl ether (2 mL), and added to the reaction dropwise over 5 minutes. After stirring overnight (15.75 hours), 3N HCl (7.0 mL) was added. The organic layer was collected, washed with brine (7.5 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo to give 3.2 g of pale-orange solid. The solid was
5 recrystallized from iso-octane to give 2.05 g of the dione.

Step 2: Preparation of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide

4-Sulphonamidophenyl hydrazine hydrochloride (982 mg, 4.4 mmol) was added to a stirred solution of 4,4,4-trifluoro-1-[4-(fluoro)phenyl]-butane-1,3-dione
10 (0.936 g, 4.0 mmol) in ethanol (50 mL). The reaction was heated to reflux and stirred for 20 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with water and brine and dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo to give a brown solid which was recrystallized from ethyl acetate and iso-octane to give the 4-
15 [5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide, 0.8 g.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92, 7.47, 7.22, 7.09, 6.76, 4.92.

MS m/e ES-(M-H) 384

m.p. 167 – 171 °C.

Preparation 2. Preparation of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide, Form I without isolating the crystal Form II.
20

The following procedure describes a general method of preparing the crystal Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide without isolating the crystal Form II.

Part A. 4-fluoroacetophenone (1 molar equivalent) is combined with a
25 mixture of alkyl trifluoroacetate (1.0-1.6 molar equivalents), a metal alkoxide (1.0-1.5 molar equivalents) and optionally a suitable solvent (up to 10 litres per kilogram of 4-fluoroacetophenone). This mixture may be heated at temperatures of up to reflux (to effect completion of reaction). A "suitable solvent" for this part A is a C₁-C₆ saturated aliphatic alcohol, including linear, branched chain, and cyclic alcohols. Non-limiting
30 examples of suitable solvents include alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol, and the like, and mixtures thereof.

Part B. The mixture from Part A is combined with a mixture of 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride (0.8-1.2 molar equivalents based upon 4-

23
29

fluoroacetophenone) and aqueous hydrochloric acid (1.1-2.0 molar equivalents based upon 4-fluoroacetophenone) in water (3-9 litres per kilogram of 4-fluoroacetophenone). If required, a suitable solvent may be added such that the total amount of the solvent present in Part B lies within the range of 4-12 litres per kilogram of 4-fluoroacetophenone. The reaction may be heated at temperatures of up to reflux (to effect completion of reaction). Following the reaction period, the mixture is seeded with the crystals of Form I (0.0001% wt/wt based upon 4-fluoroacetophenone or more) at temperatures of below 71.5°C. The solids are isolated by filtration and may be washed and/or reslurried with a suitable solvent. The product may be dried at temperatures up to 80°C. A "suitable solvent" for this part B is a C₁-C₆ saturated aliphatic alcohol, including linear, branched chain, and cyclic alcohols, and water, and mixtures thereof.

The following procedure describes a preferred method of preparing the crystal Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide without isolating the crystal Form II. 2-propanol (70 ml) and ethyl trifluoroacetate (27.15 g, 0.191 moles) are added to a first vessel, followed by a line wash of 2-propanol (10 ml). Next, 25% sodium methoxide in methanol (37.5 g, 0.174 moles) is added to the vessel, followed by a line wash of 2-propanol (10 ml). Next, 4-fluoroacetophenone (20g, 0.145 moles) is added followed by a line wash of 2-propanol (10 ml). The contents of vessel are heated to 55°C and held at that temperature for 2 hours, then cooled to ambient temperature. Water (110 ml), concentrated hydrochloric acid (20.0 g, 0.203 moles), and 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride (32.4 g, 0.145 moles) are added to a second vessel, followed by a line wash of water (10 ml). The contents of the first vessel are added to the second vessel, followed by a line wash of 2-propanol (60 ml). The combined contents are heated at 70°C for 2 hours, then cooled to 55° C and seeded with 10 mg (0.05% wt/wt relative to 4-fluoroacetophenone) of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide. The contents are held at 55°C for 6 hours, then cooled to ambient temperature and filtered. The product is washed with 50% aqueous 2-propanol (120 ml) and water (60 ml), then dried under vacuum at 55°C to give 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide of the desired Form I polymorph (44.8 g, 80%).

26
20

The invention is described in greater detail by the following non-limiting examples.

EXAMPLES

Example 1.

5 De-ionized water, 1 mL, was mixed well with isopropyl alcohol, 1 mL, in a 20 mL glass vial. 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide, Form II, (258.6 mg) was added to the vial. A magnetic stirring bar was introduced and the vial capped tightly. The suspension was stirred at ~ 200 rpm for about 30 min. A thick paste-like suspension was observed. The stirring was
10 stopped and the vial was allowed to stand for 3 days. A portion of the suspension was removed and dried on absorbent paper. The powder X-ray pattern of this solid is shown in Figure 1. The melting point of some isolated crystals observed under a hot stage microscope was 148-152°C. However, this range may not be reproducibly observed because of the transition of Form I to Form II at between 140 to 155°C.

15 Example 2.

380 mg of Form II was suspended in 2 mL of ethanol. Part of the compound was dissolved but some excess solid compound suspended in the solution. The resulting suspension was stirred with a magnetic stirring bar at a temperature from about 20°C to about 30°C for 2 weeks. At the end of the period, the solid was filtered
20 and identified by PXRD to be Form I.

Example 3.

1.5 g of Form II was added to 2 mL of acetonitrile to afford a suspension. The suspension was stirred with a magnetic stirring bar at a temperature from about 20°C to about 30°C for 2 weeks. At the end of the period, the solid was filtered and
25 identified by PXRD to be Form I.

Example 4.

0.5 g of Form II was added to 2 mL of methanol + water mixture (1:1, v:v) to afford a suspension. The suspension was stirred with a magnetic stirring bar at a temperature from about 20°C to about 30°C for 4 weeks. At the end of the period, the
30 solid was filtered and identified by PXRD to be Form I.

Example 5.

81.5 kg 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide was completely dissolved in 81.5 Kg of ethanol (6 volumes) at

79
31

40°C and filtered while hot. 154 L of water (9 volumes) was added to the solution over a period of 1 hr while the temperature was maintained at 40°C followed by cooling down to 20°C. The slurry was stirred at 20° C for 24 hrs, and filtered to provide 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-

5 benzenesulfonamide as Form I.

Example 6. Powder X-ray diffraction.

Powder X-ray diffraction was performed using a Scintag X2 Advanced Diffraction System (controlled by Scintag DMS/NT 1.30a and Microsoft Windows NT 4.0 software). The system uses a Copper X-ray source (45 kV and 40 mA) to
10 provide CuK α_1 emission of 1.5406Å and a solid-state Peltier cooled detector. The beam aperture was controlled using tube divergence and anti-scatter slits of 2 and 4 mm and detector anti-scatter and receiving slits of 0.5 and 0.2 mm width. Data were collected from 2 to 35° (two-theta) using a step scan of 0.03°/step with a counting time of one second per step. Scintag round, top loading aluminum sample holders
15 with a 12 mm diameter cavity were utilized for the experiments. Powders were packed into the holder and were gently pressed by a glass slide to ensure coplanarity between the sample surface and the surface of the sample holder.

As will be appreciated by the skilled crystallographer, the relative intensities of the various peaks within Tables given below may vary due to a number of factors such
20 as for example orientation effects of crystals in the X-ray beam or the purity of the material being analysed or the degree of crystallinity of the sample. The peak positions may also shift for variations in sample height but the peak positions will remain substantially as defined in given Tables.

The skilled crystallographer will also appreciate that measurements using a
25 different wavelength will result in different shifts according to the Bragg equation - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

Such further PXRD patterns generated by use of alternative wavelengths are considered to be alternative representations of the PXRD patterns of the crystalline materials of the present invention and as such are within the scope of the present
30 invention.

For Form I, 2-theta Angles, d spacings and relative intensities were calculated from the single crystal structure using the "Reflex Powder Diffraction" module of

Accelrys Materials Studio™ [version 2.2]. Pertinent simulation parameters were in each case:

Wavelength = 1.540562 Å (Cu Kα)

Polarisation Factor = 0.5

Pseudo-Voigt Profile (U = 0.01, V = -0.001, W = 0.002)

The experimental and the calculated PXRD patterns for Form I and the experimental pattern for Form II are given in Figures 1, 2 and 3, respectively. The main PXRD peaks of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1h-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide are presented in Table 1. The main peaks of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1h-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide from the calculated PXRD pattern are presented in Table 2. Form I displays unique diffraction peaks at 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, and 25.7 degrees of two theta-angle ± 0.1 degree.

TABLE 1
PXRD DIFFRACTION PEAKS OF
4-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOL-1-YL]-
BENZENESULFONAMIDE, FORM I

Angle Two-Theta * (degrees)	Relative Intensity**
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 degree

** : The relative intensity for each peak is determined by normalizing its intensity to that of the strongest peak at 21.3 ° angle as 100

40
B

TABLE 2
DIFFRACTION PEAKS OF
4-[5-(4-FLUOROPHENYL)-3-(TRIFLUOROMETHYL)-1H-PYRAZOL-1-YL]-
BENZENESULFONAMIDE, FORM I, FROM CALCULATED PXRD PATTERN

Angle 2-Theta (Degrees)	Relative Intensity	Angle 2-Theta (Degrees)	Relative Intensity	Angle 2-Theta (Degrees)	Relative Intensity
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		

Example 7. Differential scanning calorimetry (DSC).

Differential scanning calorimetry (DSC) data were obtained using a DSC
calorimeter (TA Instruments 2920). Powder (1-5 mg) was packed in an aluminum
DSC pan. An aluminum lid was placed on top of the pan and was crimped. The
crimped pan was placed in the sample cell along with an empty pan as a reference.
Temperatures were increased to 250°C from 30°C at a rate of 10°C/min unless
otherwise specified. The thermal cell was purged with dry nitrogen at 50 mL/min.
The TA Instruments Thermal Solutions™ for NT (version 1.3L) was used for data
collection and Universal Analysis™ for NT (version 2.4F) was used for data analysis.
As can be seen in Figure 4, the DSC of Form I shows an endothermal phase transition
from Form I to Form II at 140°C to 155°C.

Example 8. Thermodynamic Relationship between Forms I and II.

In this Example, the transition temperature between Forms I and II is
described. Form I and Form II are enantiotropic, which means that one polymorph is
stable at temperatures below a transition temperature, T_i , but the other polymorph is
stable at temperatures above T_i . The two solid phases have equal free energies at the
transition temperature. Knowledge of the thermodynamic stability relationship is
necessary for the selection of suitable crystallization conditions to produce Form I,
and for formulation development and commercial manufacturing. It is important to
determine T_i for the preparation and processing of bulk drug.

4X
74

Materials And Methods.

Materials. The Form I sample used in this study was 100% pure when tested by HPLC. Form II was prepared by heating Form I to 155 °C for 3 days in a dry oven and cooled to room temperature. This Form II sample was free of chemical
5 degradation when tested by HPLC.

Methods. Suspension crystallization. The relative stability relationship between Forms I and II at a specific temperature was bracketed by suspending a mixture of the two polymorphs in toluene in a closed glass vial that was equilibrated at the temperature of interest. Excess solid of one polymorph was first added to
10 saturate toluene in a glass vial at the chosen temperature. The other polymorph was added at least half an hour later. The suspension was stirred continuously for at least three days. A portion of the suspension was withdrawn and immediately filtered. The filtered solid was analyzed using PXRD to identify the equilibrium solid at that temperature. The equilibrium polymorph is thermodynamically more stable at the
15 specific temperature. By repeating the experiment at different temperatures, the T_i was bracketed.

Results.

Suspension Crystallization. The results from suspension crystallization showed that at greater than 71.5° C, a mixture of Forms I and II always converted to
20 Form II, but at less than 71.0° C, Form I was the equilibrium solid phase. Therefore, Form I is thermodynamically more stable at less than 71.0° C, and Form II is more stable at greater than 71.5° C. The T_i must be between 71.0 and 71.5° C.

Discussion.

It is important to determine the T_i for the preparation and processing of bulk
25 drug. For example, a step comprising crystallization from solution is often involved prior to the final isolation of the bulk drug. If T_i for the desired form lies below the crystallization temperature, it might be difficult to crystallize the drug consistently as a pure phase. Another example is the drying of drug-containing granules after wet-granulation. If the drying temperature is higher than T_i , uncontrolled polymorph
30 changes of the drug may occur. The changes in turn may affect the subsequent processing, quality, and performance of final products. The transition temperature, T_i , was determined to be approximately 71° C using suspension crystallization. Because Form I is more stable at temperatures below about 71 °C and becomes metastable

42/35

with respect to Form II at temperatures above ~71 °C, Form I crystal should maintain its solid-state stability through the normal range of temperatures for crystallization and storage, as long as the temperature is below 71° C.

The present invention has been described in detail and by reference to various specific and preferred embodiments and techniques. However, it should be understood that many variations and modifications can be made while remaining within the scope of the invention.

45
10

What is claimed is:

1. A crystal form, Form I, of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide having a powder X-ray diffraction pattern comprising peaks expressed in degrees (± 0.1 degree) of two theta angle of 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, and
5 25.7 obtained using $\text{CuK}\alpha_1$ X-ray (wavelength = 1.5406 Angstroms).
2. A process for converting a crystal form, Form II, of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide into the crystal form of claim 1 comprising:
 - (a) mixing a suspension of Form II of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide in a suitable solvent at
10 a temperature from about 0°C to about 60°C;
 - (b) stirring the suspension at a temperature from about 0°C to about 60°C for 24 to 72 hours; and
 - (c) collecting the Form I crystals.
- 15 3. The process of Claim 2 wherein the solvent is chosen from the group consisting of water, methanol, ethanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, methylene chloride, toluene, and tetrahydrofuran, and mixtures thereof.
4. A process for converting a crystal form, Form II, of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide into the crystal form of claim
20 1 comprising:
 - (a) dissolving said Form II in a water miscible solvent in which the solubility of Form II is greater than 2 mg/mL at a temperature from about 10°C to about 60°C;
 - (b) precipitating the compound by the addition of water;
 - 25 (c) stirring the suspension of step ii) for 2 to 72 hours at a temperature from about 15°C to about 45°C; and
 - d) collecting the Form I crystals.
5. The process of Claim 4 in which the solvent is selected from the group consisting of ethanol, acetone, acetonitrile, tetrahydrofuran, dioxane, and dimethylformamide.
- 30 6. A pharmaceutical composition which comprises the crystal form of claim 1.
7. The composition of claim 6 which further comprises a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

44
37

8. A method of preventing or treating an inflammatory condition in an animal by administering a therapeutically effective amount of the crystal form of claim 1 to the animal.
9. The method of claim 8 wherein said animal is selected from the group consisting of cattle, sheep, goats, horses, pigs, birds, cats, dogs, and humans.
10. The use of the composition of claim 6 in the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of an inflammatory condition in an animal.
11. A process for making the crystal form of claim 1, comprising the steps of:
- (a) mixing 1.0 to 1.6 moles of alkyl trifluoroacetate per mole of 4-fluoroacetophenone, 1.0 to 1.5 moles of a metal alkoxide per mole of 4-fluoroacetophenone, and a known quantity of 4-fluoroacetophenone to make a mixture;
 - (b) combining the mixture from step (a) with a combination of 415 to 1,245 ml of water per mole of 4-fluoroacetophenone, 1.1 to 2.0 moles of concentrated hydrochloric acid per mole of 4-fluoroacetophenone, 0.8 to 1.2 moles of 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride per mole of 4-fluoroacetophenone, and an amount of a suitable solvent so that the total amount of the solvent in the mixture is from 550 to 1,660 ml per mole of 4-fluoroacetophenone;
 - (c) adding to the mixture a seeding amount of crystals of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide based on 4-fluoroacetophenone;
 - (d) collecting the Form I crystals.
12. The process of claim 11, further comprising adding in step (a), up to 1,380 ml of a suitable solvent per mole of 4-fluoroacetophenone to the mixture.
13. The process of claim 12, wherein the alcohol is 2-propanol.
14. The process of claim 11, wherein the metal alkoxide is chosen from the group consisting of sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tertiary butoxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tertiary butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, potassium tertiary butoxide, and mixtures thereof.
15. The process of claim 14 wherein the metal alkoxide is sodium methoxide.

15
30

16. The process of claim 11, further comprising a step following step (a) comprising heating the mixture at a temperature above ambient temperature up to reflux temperature until the reaction is complete.
17. The process of claim 16, further comprising a step following the heating step
5 comprising cooling the mixture to -5°C to 30°C.
18. The process of claim 11, wherein step (b) comprises adding the mixture to the combination of water, hydrochloric acid, and 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride.
19. The process of claim 11, wherein the solvent of step (b) is an alcohol.
- 10 20. The process of claim 19, wherein the alcohol is 2-propanol.
21. The process of claim 11, further comprising a step following step (b) comprising heating the mixture at temperatures above ambient temperature up to reflux temperature until the reaction is complete.
22. The process of claim 21, further comprising a step following the heating step
15 comprising stabilizing the mixture at a temperature from ambient temperature to 71.5°C.
23. The process of claim 11, wherein the seeding amount is from 0.0001% to 50% wt/wt.
24. The process of claim 23, wherein the seeding amount is from 0.001% to 5%
20 wt/wt.
25. The process of claim 23, wherein the seeding amount is from 0.01% to 0.5% wt/wt.
26. The process of claim 11, further comprising a step following step (c) comprising heating the mixture at a temperature from 40°C to less than 71.5°C for 1 to 10 hours.
- 25 27. The process of claim 26, further comprising a step following the heating step comprising cooling the mixture to -5°C to 30°C.
28. The process of claim 11, further comprising a step following step (c) comprising filtering the mixture, and washing the Form I crystals with a suitable solvent or water, or a mixture thereof.
- 30 29. The process of claim 28, wherein the solvent is an alcohol.
30. The process of claim 29, wherein the alcohol is 2-propanol.
31. The process of claim 11, further comprising a step following step (d) comprising drying the Form I crystals at a temperature of 15°C to 80°C.

46
31

32. A process for making the crystal form of claim 1, comprising the steps of:

- 5 (a) mixing 1.2 to 1.45 moles of alkyl trifluoroacetate per mole of 4-fluoroacetophenone, 1.1 to 1.35 moles of a metal alkoxide per mole of 4-fluoroacetophenone, and a known quantity of 4-fluoroacetophenone to make a mixture;
- (b) combining the mixture from step (a) with a combination of 650 to 870 ml of water per mole of 4-fluoroacetophenone, 1.2 to 1.7 moles of concentrated hydrochloric acid per mole of 4-fluoroacetophenone, 0.9 to 1.1 moles of 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride per mole of 10 4-fluoroacetophenone, and an amount of a suitable solvent so that the total amount of the solvent in the mixture is from 600 to 1,000 ml per mole of 4-fluoroacetophenone;
- (c) adding to the mixture a seeding amount of crystals of Form I of 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide based on 4-fluoroacetophenone;
- 15 (d) collecting the Form I crystals.

33. The process of claim 32, further comprising adding in step (a), up to 900 ml of a suitable solvent per mole of 4-fluoroacetophenone to the mixture.

34. The process of claim 33, wherein the alcohol is 2-propanol.

20 35. The process of claim 32, wherein the metal alkoxide is chosen from the group consisting of sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium isopropoxide, sodium tertiary butoxide, lithium methoxide, lithium ethoxide, lithium isopropoxide, lithium tertiary butoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium isopropoxide, and potassium tertiary butoxide, and mixtures thereof.

25 36. The process of claim 35, wherein the metal alkoxide is sodium methoxide.

37. The process of claim 32, further comprising a step following step (a) comprising heating the mixture at a temperature above ambient temperature up to reflux temperature until the reaction is complete.

30 38. The process of claim 37, further comprising a step following the heating step comprising cooling the mixture to ambient temperature.

39. The process of claim 32, wherein step (b) comprises adding the mixture to the combination of water, hydrochloric acid, and 4-sulfonamidophenylhydrazine hydrochloride.

27
10

40. The process of claim 32, wherein the solvent of step (b) is an alcohol.
41. The process of claim 40, wherein the alcohol is 2-propanol.
42. The process of claim 32, further comprising a step following step (b) comprising heating the mixture at a temperature above ambient temperature up to reflux
- 5 temperature until the reaction is complete.
43. The process of claim 43, further comprising a step following the heating step comprising stabilizing the mixture at a temperature from 40 °C to 65°C.
44. The process of claim 33, wherein the seeding amount is from 0.0001% to 50% wt/wt.
- 10 45. The process of claim 44, wherein the seeding amount is from 0.001% to 5% wt/wt.
46. The process of claim 44, wherein the seeding amount is from 0.01% to 0.5% wt/wt.
47. The process of claim 32, further comprising a step following step (c) comprising
- 15 heating the mixture at a temperature from 50°C to less than 71.5°C for 3 to 8 hours.
48. The process of claim 47, further comprising a step following the heating step of cooling the mixture to ambient temperature.
49. The process of claim 32, further comprising a step following step (c) comprising filtering the mixture, and washing the Form I crystals with a suitable solvent or water,
- 20 or a mixture thereof.
50. The process of claim 49, wherein the solvent is an alcohol.
51. The process of claim 50, wherein the alcohol is 2-propanol.
52. The process of claim 32, further comprising a step following step (d) comprising drying the Form I crystals at a temperature of 30°C to 65°C.

1/4

4/8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

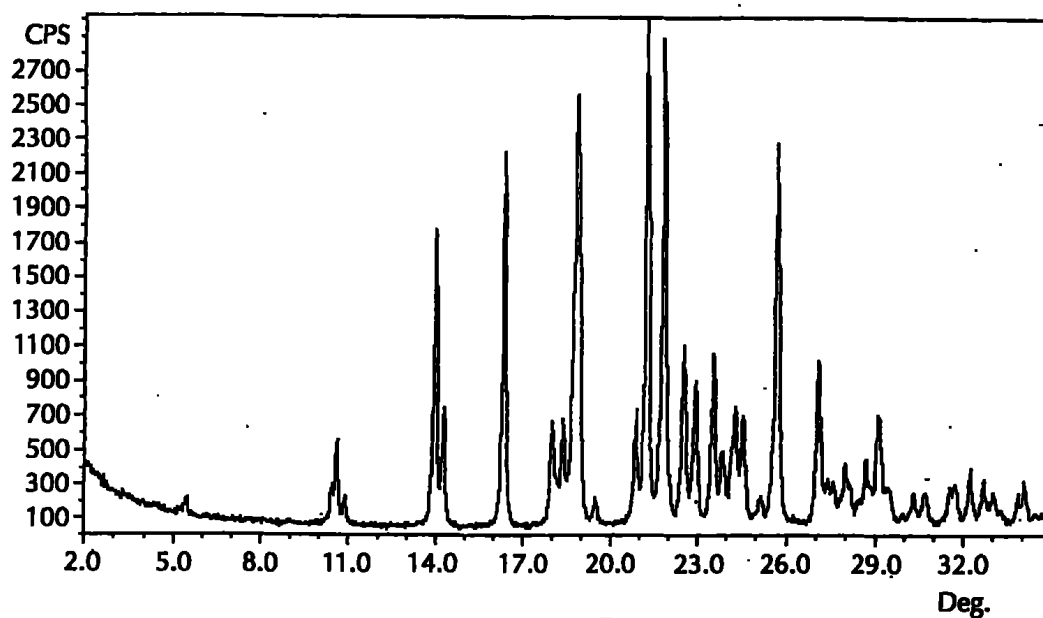


FIG. 1

42

W/O 2005/095349

PCT/JP2005/000735

2/4

4

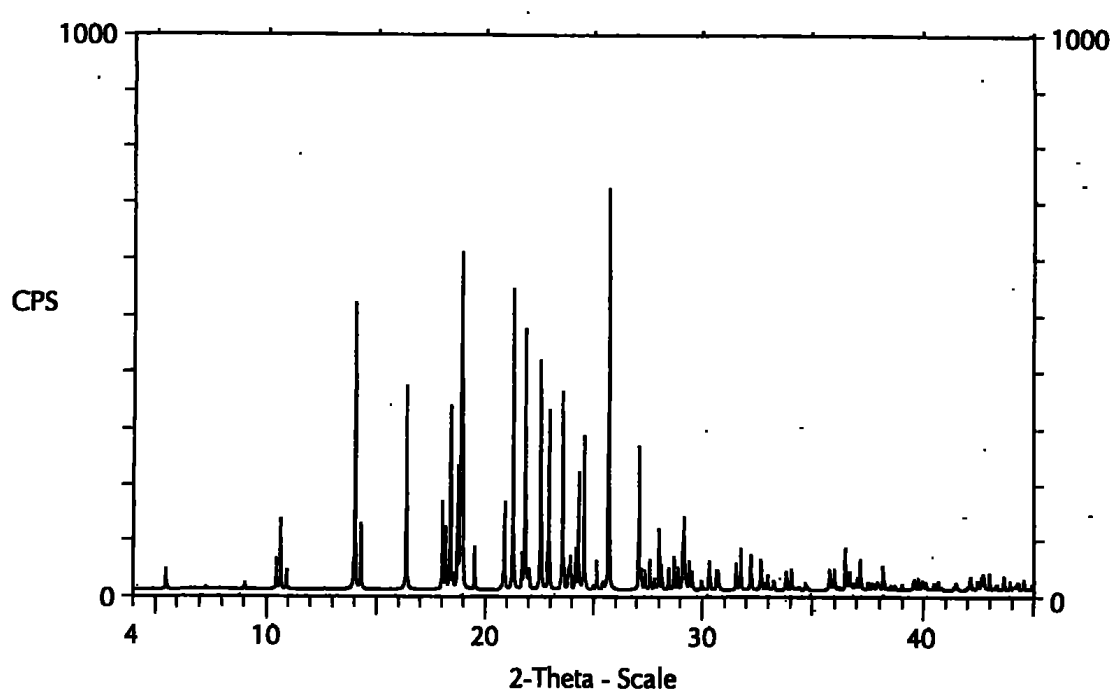


FIG. 2

13

W 2005/095349

3/4

PCT/IB2005/000735

52

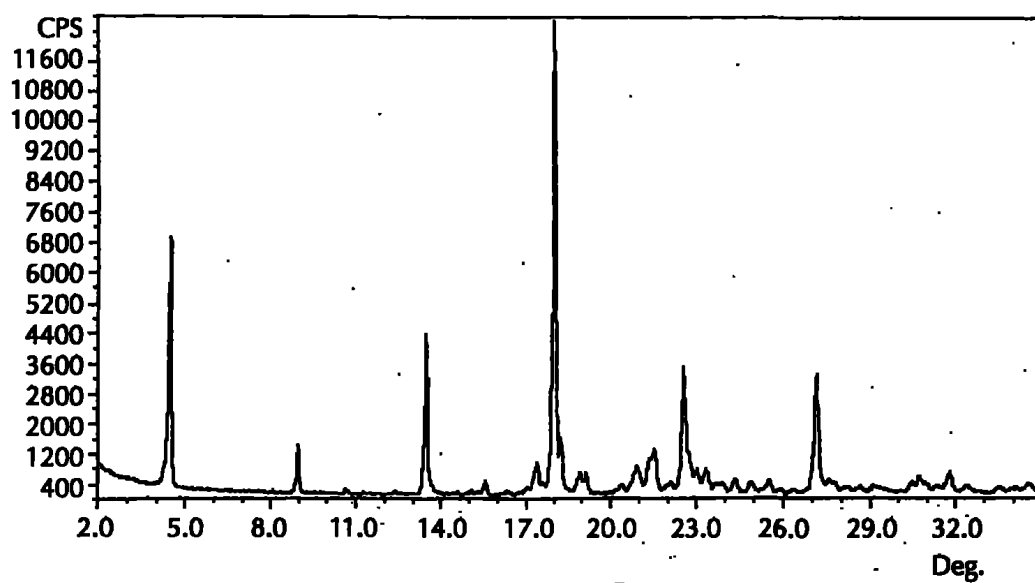


FIG. 3

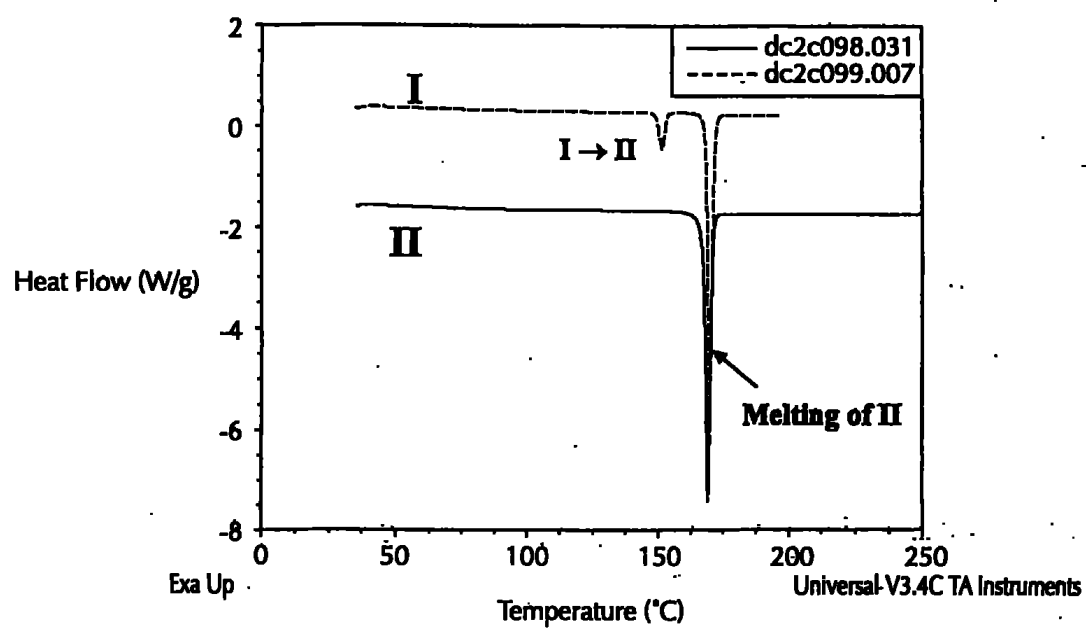


FIG. 4

4/4

W/O 2005/093349

PCT/IB2005/000735

sp

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int Application No
PCT/IB2005/000735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D231/12 A61K31/415 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 492 411 B1 (TALLEY JOHN J ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10) column 51, table I, example 17; column 97; example 261	1
A	-& US 5 466 823 A 14 November 1995 (1995-11-14) cited in the application	
A	-& US 5 521 207 A 28 May 1996 (1996-05-28) cited in the application	
A	EP 1 167 355 A (FAKO ILACLARI A.S) 2 January 2002 (2002-01-02) claims	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2005

Date of mailing of the international search report

22/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6818
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 940-9040, Tx. 91 991 epo nl,
Fax (+31-70) 940-9018

Authorized officer

Hass, C

74

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

573
00

International application No.
PCT/IB2005/000735

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8 and 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2005/000735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6492411	B1	10-12-2002	US 6413960 B1 02-07-2002
			US 6156781 A 05-12-2000
			US 5760068 A 02-06-1998
			US 5521207 A 28-05-1996
			US 5466823 A 14-11-1995
			US 6586603 B1 01-07-2003
			US 6716991 B1 06-04-2004
			US 2004192930 A1 30-09-2004
			AT 187965 T 15-01-2000
			AU 690609 B2 30-04-1998
			AU 1171495 A 19-06-1995
			CA 2177576 A1 08-06-1995
			DE 10075033 I1 18-01-2001
			DE 69422306 D1 27-01-2000
			DE 69422306 T2 18-05-2000
			DK 731795 T3 15-05-2000
			DK 922697 T3 10-06-2003
			EP 0731795 A1 18-09-1996
			FI 962249 A 29-05-1996
			GR 3032696 T3 30-06-2000
			HK 1013649 A1 07-07-2000
			HU 74180 A2 28-11-1996
			JP 3025017 B2 27-03-2000
			JP 9506350 T 24-06-1997
			KR 229343 B1 01-11-1999
			KR 263817 B1 16-08-2000
			KR 261669 B1 15-07-2000
			LU 90698 A9 13-02-2001
			NL 300024 I1 02-01-2001
			NO 962184 A 29-05-1996
			NZ 276885 A 30-08-1999
			PL 314695 A1 16-09-1996
			RO 118291 B1 30-04-2003
			RU 2139281 C1 10-10-1999
			TW 418193 B 11-01-2001
			TW 467900 B 11-12-2001
			AT 212985 T 15-02-2002
			AT 233245 T 15-03-2003
			AT 219937 T 15-07-2002
			CA 2276945 A1 08-06-1995
			CA 2276946 A1 08-06-1995
			CA 2277954 A1 08-06-1995
			CN 1141630 A ,C 29-01-1997
			CN 1280125 A ,C 17-01-2001
			CN 1280126 A ,C 17-01-2001
			CN 1495170 A 12-05-2004
			CY 2237 A 04-07-2003
			CZ 9601503 A3 11-12-1996
			DE 69429836 D1 21-03-2002
			DE 69429836 T2 18-07-2002
US 5466823	A	14-11-1995	AT 187965 T 15-01-2000
			AT 212985 T 15-02-2002
			AT 233245 T 15-03-2003
			AT 219937 T 15-07-2002
			AU 690609 B2 30-04-1998
			AU 1171495 A 19-06-1995
			BR 1100406 A3 08-02-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inv. Application No.
 PCT/IB2005/000735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5466823	A	CA 2177576 A1	08-06-1995
		CA 2276945 A1	08-06-1995
		CA 2276946 A1	08-06-1995
		CA 2277954 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,C	29-01-1997
		CN 1280125 A ,C	17-01-2001
		CN 1280126 A ,C	17-01-2001
		CN 1495170 A	12-05-2004
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 10075033 I1	18-01-2001
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DE 69432193 T2	15-01-2004
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2193609 T3	01-11-2003
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000
US 5521207	A	28-05-1996	
		US 5466823 A	14-11-1995
		AT 187965 T	15-01-2000
		AT 212985 T	15-02-2002
		AT 233245 T	15-03-2003
		AT 219937 T	15-07-2002
		AU 690609 B2	30-04-1998
		AU 1171495 A	19-06-1995
		CA 2177576 A1	08-06-1995
		CA 2276945 A1	08-06-1995
		CA 2276946 A1	08-06-1995
		CA 2277954 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,C	29-01-1997
		CN 1280125 A ,C	17-01-2001
		CN 1280126 A ,C	17-01-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/IB2005/000735

5/12
A

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5521207	A	CN 1496170 A	12-05-2004
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 10075033 I1	18-01-2001
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DE 69432193 T2	15-01-2004
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2193609 T3	01-11-2003
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000
EP 1167355	A	02-01-2002	
		TR 200001872 A2	21-01-2002
		AT 251142 T	15-10-2003
		AU 7680801 A	08-01-2002
		CA 2350956 A1	26-12-2001
		DE 60100873 D1	06-11-2003
		DE 60100873 T2	22-07-2004
		EA 4470 B1	29-04-2004
		EP 1167355 A1	02-01-2002
		ES 2206360 T3	16-05-2004
		HK 1045155 A1	28-05-2004
		PT 1167355 T	27-02-2004
		WO 0200627 A1	03-01-2002
		US 2002016351 A1	07-02-2002

13A
49

DERIVADO DE PIRAZOL CRISTALINO

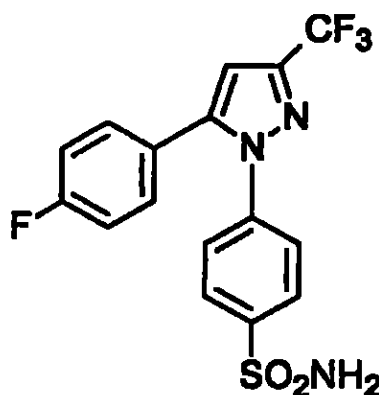
CAMPO DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con formas cristalinas de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida y métodos para la preparación, interconversión, y aislamiento de tales cristales.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

Campo del Invento

Las 5- fenilpirazolil- 1- benceno sulfonamidas son una clase sintética novedosa de compuestos con una actividad inhibitoria potente de la COX- 2 útiles para el tratamiento de artritis y otras condiciones debido a inflamación. La 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il]- bencenosulfonamida es una 5- fenilpirazolil- 1- bencenosulfonamida con la siguiente estructura:



Fórmula I

Antecedentes

El compuesto de la fórmula I es divulgado en las Patentes U.S. No. 5.466.823 (Tally) y 5.521.207 (Graneto). Estas patentes son incorporadas en la presente como referencia. Aunque se divulga la preparación del compuesto de la fórmula I, la especificación no divulga nada en cuanto al aislamiento y naturaleza de las formas cristalinas del agente. Existe la necesidad de identificar la conducta polimórfica como un medio para asegurar procesos robustos, evitar problemas de

48
5

entabletado, daño de tabletas, crecimiento cristalino en suspensiones y la aglutinación resultante, precipitación a partir de suspensiones así como también problemas de producción química tal como filtrabilidad, y para asegurar reproducibilidad analítica (ver *Análisis de Polimorfos Orgánicos. Una Reseña*; Threlfall, T.L., Analyst, 120, pp.2435- 2459).

RESUMEN DEL INVENTO

En un aspecto, el presente invento proporciona un cristal, Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida con un patrón de difracción de rayos- X en polvo que comprende picos expresados en grados ($\pm$ 0.1 grados) de ángulo dos teta (2θ) de 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, y 25.7 obtenidos utilizando rayos- X $\text{CuK}\alpha 1$ (longitud de onda = 1.5406 Angstroms). En otro aspecto del invento, se proporciona un proceso para convertir la forma cristalina II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida a la forma cristalina I que comprende i) mezclar una suspensión de la Fórmula II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida en un solvente apropiado a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente; ii) agitar la suspensión a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente entre 24 a 72 horas; y iii) recolectar cristales de la Forma I. En otro aspecto del invento, el solvente en dicho proceso es elegido del grupo que consta de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, y tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional del invento es un proceso para convertir la forma cristalina II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida a la forma cristalina I que comprende (i) disolución de dicha forma II en un solvente miscible en agua en el cual la solubilidad de la Forma II es mayor que 2 mg/mL a una temperatura entre 10°C y 60°C aproximadamente; (ii) precipitación del compuesto mediante la adición de agua; (iii) agitación de la suspensión del paso (ii) entre 2 y 72 horas a temperatura entre 15°C y 45°C aproximadamente; y (iv) recolección de cristales de la Fórmula I. En otro aspecto del invento, el solvente para este proceso se selecciona del grupo que consta de etanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, y dimetilformamida.

En un aspecto adicional, el invento proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula I de la Forma cristalina I. En otro aspecto del invento, la composición farmacéutica además comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente

59
62

aceptable. Aún otro objetivo del presente invento es proporcionar un método para prevenir o tratar condiciones inflamatorias en animales mediante el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición novedosa del presente invento. Un objetivo adicional del presente invento es proporcionar el uso de una composición novedosa del presente invento en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una condición inflamatoria en un animal.

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

Paso (a) mezclar 1.0 a 1.6 moles, o preferiblemente 1.2 a 1.45 moles, o más preferiblemente 1.25 a 1.35 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4- fluoroacetofenona con 1.0 a 1.5 moles, o preferiblemente 1.1 a 1.35 moles, o más preferiblemente 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. Opcionalmente, hasta 1.380 ml, o preferiblemente hasta 900 ml, o más preferiblemente hasta 490 ml, de un solvente apropiado, preferiblemente 2- propanol, se agrega en este paso. Opcionalmente, la mezcla del paso (a) es calentada a una temperatura por encima de la temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo, o preferiblemente a una temperatura entre 40°C y 70°C, o más preferiblemente a una temperatura entre 50°C y 60°C, entre 1 y 24 horas, o preferiblemente entre 1 y 10 horas; más preferiblemente entre 1 y 4 horas, o más preferiblemente hasta que la reacción este completa. Opcionalmente, después de tal calentamiento, la mezcla luego es enfriada a una temperatura entre - 5°C y 30°C, o más preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso (b) la mezcla del paso (a) es combinada con, o preferiblemente se agrega a una combinación de 415 a 1245 ml, o preferiblemente 650 a 870 ml, o más preferiblemente 725 a 795 ml, de agua por mol de 4- fluoroacetofenona, más 1.1 a 2.0 moles, o preferiblemente 1.2 a 1.7 moles, o más preferiblemente 1.3 a 1.5 moles, de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4- fluoroacetofenona más 0.8 a 1.2 moles, o preferiblemente 0.9 a 1.1 moles, o más preferiblemente 0.95 a 1.05 moles, de hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4- fluoroacetofenona, y una cantidad de un solvente apropiado, preferiblemente un alcohol C1- C6, o más preferiblemente 2- propanol, de manera que la cantidad total del solvente en la mezcla está entre 550 y 1660 ml, o preferiblemente entre 600 y 1000 ml, o más preferiblemente entre 650 y 750 ml, por mole, o preferiblemente entre 600 y 1000 ml, o más preferiblemente entre 650 y 750

ml, por mol de 4- fluoroacetofenona. Opcionalmente, la mezcla del paso (b) es calentada a una temperatura por encima de la temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo, o preferiblemente a una temperatura entre 50°C y 70°C, entre 1 y 24 horas, o preferiblemente entre 1 y 10 horas; o más preferiblemente entre 1 y 4 horas, o más preferiblemente hasta que la reacción está completa. Opcionalmente, después de tal calentamiento, la mezcla es estabilizada a una temperatura de temperatura ambiente desde 71.5°C, o preferiblemente entre 40°C y 65°C, o más preferiblemente entre 50°C y 60°C.

Paso (c) luego, una cantidad de siembra, o preferiblemente entre 0.0001% y 50% por peso, o más preferiblemente entre 0.001% y 5% por peso, o más preferiblemente entre 0.01% y 0.5% por peso, de cristales de la forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida con relación a 4- fluoroacetofenona es agregada a la mezcla. Opcionalmente, la mezcla del paso (c) es calentada a una temperatura desde 40°C a menos de 71.5°C, o preferiblemente a una temperatura de 50°C a menos de 71.5°C, o más preferiblemente a una temperatura entre 50°C y 60°C, durante 1 y 10 horas, o preferiblemente entre 3 y 8 horas; o más preferiblemente entre 5 y 7 horas. Opcionalmente, después de tal calentamiento, la mezcla luego es enfriada a una temperatura entre - 5°C y 30°C, o más preferiblemente a temperatura ambiente. Opcionalmente, la mezcla es filtrada y lavada con un solvente apropiado, preferiblemente un alcohol, más preferiblemente 2- propanol, o agua o una mezcla de los mismos. Opcionalmente, el solvente está en una cantidad entre 300 y 1500 ml, o preferiblemente entre 600 y 1060 ml, o más preferiblemente entre 800 y 860 ml, de 4- fluoroacetofenona por mol, y el agua está en una cantidad entre 100 a 700 ml, o preferiblemente entre 285 y 545 ml, o más preferiblemente entre 386 y 445 ml, por mol de 4- fluoroacetofenona.

Paso (d) Luego los cristales de la Forma I son recolectados. Opcionalmente, los cristales de la Forma I son secados a una temperatura entre 15°C y 80°C, o preferiblemente a una temperatura entre 30°C y 65 °C, más preferiblemente entre 50°C y 60°C.

En otro aspecto del invento, el alcóxido metálico del paso (a) es elegido del grupo que consta de 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, y butóxido terciario de potasio, y mezclas de los mismos, o preferiblemente metóxido de sodio.

6/2/23

Estos, y otros objetivos serán fácilmente manifiestos para aquellos con experiencia en el estado de la técnica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

Figura 1. Presentado en la Figura 1 está el patrón de difracción de rayos X en polvo experimental (PXRD) de la Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida.

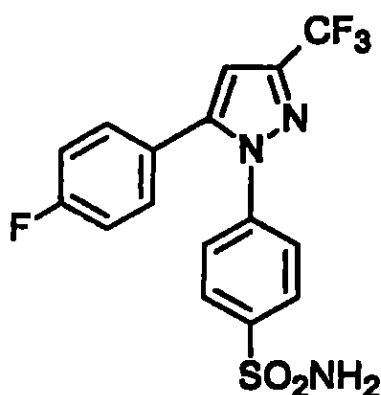
Figura 2. Presentado en la Figura 2 está el patrón de difracción de rayos- X en polvo calculado de la Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida.

Figura 3. Presentado en la Figura 3 está el patrón de difracción de rayos- X en polvo de la Forma II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida.

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

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

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



Fórmula I

se ha descrito en las Patentes U.S. Nos. 5.466.823 y 5.521.207. La descripción ilustra una síntesis del compuesto, pero no divulga la forma cristalina que es obtenida. Como se describe en los ejemplos, siguiendo el procedimiento dado en estas patentes se llega a cristales de la Forma II, lo

cual se ha demostrado mediante patrones de difracción de rayos- X en polvo (PXRD). Los inventores han encontrado que esta forma cristalina es inestable con respecto a otra forma, Forma I, a temperatura ambiente y presión. Las formas se pueden distinguir por sus patrones PXRD (difracción de rayos- X).

Definiciones

Como se cita en la presente solicitud, "miscible en agua" significa capaz de ser mezclado o disuelto en agua en todas las proporciones.

Como se cita en la presente solicitud, "cristalino anhidro" se refiere a un cristal que no contiene cantidades sustanciales de agua. El contenido de agua se puede determinar mediante métodos conocidos en el estado de la técnica incluyendo, por ejemplo, las titulaciones de Karl Fischer. Preferiblemente una forma cristalina anhidra contiene a lo sumo 1% aproximadamente de agua por peso, mas preferiblemente a lo sumo 0.5% de agua por peso, y lo más preferible a lo sumo 0.1% de agua por peso.

Como se cita en la presente solicitud, "estable" en pruebas de estabilidad de fármacos a granel significa que al menos 90% por peso, preferiblemente al menos 95% por peso, y más preferiblemente al menos 99% por peso de fármaco a granel permanece sin cambiar después de almacenamiento bajo las condiciones indicadas durante el tiempo indicado.

"DSC" significa calorimetría diferencial de barrido.

El término alquilo, a menos que se especifique lo contrario, donde se utiliza solo o con otros términos tales como "trifluoroacetato", incluye lineal o ramificado con entre uno y cuatro átomos de carbono, o preferiblemente dos átomos de carbono. Ejemplos no limitantes incluyen grupos tales como metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n- butilo, t- butilo, isobutilo, y sec- butilo.

"Alcóxidos metálicos" son sales metálicas de un alcohol. Generalmente, los alcóxidos metálicos contienen sodio, litio, o potasio como el metal. En este invento se utilizan en la forma de una solución de alcohol. Generalmente, el alcohol corresponde al alcohol del alcóxido. Ejemplos no limitantes 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 mezclas de los mismos.

52

La siembra es una técnica que utiliza un único cristal o más para inducir la formación de más cristales desde una mezcla, solución, o suspensión. Una cantidad de siembra es la cantidad de material que, cuando se agrega a la mezcla, solución, o suspensión, puede producir la formación de la forma deseada de un compuesto. Mientras en teoría, esta cantidad puede ser muy pequeña, en la práctica, se utiliza una cantidad mayor. Esta cantidad puede ser cualquier cantidad que se pueda razonablemente manipular y que sea suficiente para producir la formación de la forma deseada de un compuesto. Como un ejemplo no limitante, cantidades entre 0.0001% y 50% por peso del compuesto de siembra con base en un compuesto de referencia se pueden utilizar como una cantidad de siembra.

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

"Temperatura ambiente" es la temperatura del aire que circunda un objeto. Es la temperatura al interior de una habitación, la cual generalmente está entre 15 y 25 grados centígrados.

Reflujo es una técnica utilizada en química para aplicar energía a reacciones durante un periodo extendido de tiempo. Para esta técnica, una mezcla de reacción líquida es colocada en un recipiente abierto solamente por arriba. Este recipiente está conectado a un condensador vertical, de tal manera que cualquier vapor emanado sea enfriado nuevamente en un líquido, y regresado nuevamente al recipiente de reacción. Luego el recipiente es calentado 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 agregar más solvente o el temor de que se seque el recipiente de reacción. Además puesto que un solvente dado siempre hervirá a cierta temperatura, la reacción avanzará a la misma temperatura. Puesto que diferentes solventes hierven a diferentes temperaturas, mediante elección cuidadosa del solvente, la temperatura de la reacción se puede controlar. La "temperatura de reflujo" como se utiliza en la presente se refiere a la temperatura a la cual un solvente particular hierve durante la técnica de reflujo. Por ejemplo, el 2- propanol tiene un punto de ebullición de 82°C; el metanol tiene un punto de ebullición de 65°C a nivel del mar.

En referencia al paso (a), la "terminación de reacción" es determinada al confirmar que la cantidad de 4- fluoroacetofenona dejada en la mezcla es menor o igual que 2% por peso con relación a la carga de entrada de 4- fluorofenona mediante el uso del siguiente método HPLC:

64
57

Columna: Discover HS F5, 5u, 250 x 4.6 mm Supelco Cat# 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) TFA en Agua

B: 0.05% (v/v) TFA en Acetonitrilo

Tasa de Flujo: 1 ml/min

Inyección: 20ul

Detección: 247 nm

En referencia al paso (b), la "terminación de la reacción" es determinada al confirmar que la cantidad de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida formada es mayor que 90% al utilizar el siguiente método HPLC:

Columna: Zorbax Eclipse XDB Fenil, 3.5 um. 150 x 4.6 mm

Fase Móvil: 55/45 v/v Metanol/ 25 mM H3PO4 a pH 2.5 (pH ajustado con NaOH)

Tiempo de Corrido: 30 min

Temperatura de columna: 35°C

Tasa de flujo: 1.0 ml/min

Volumen de Inyección: 15 ul

Detección: UV a 254 nm

Concentración de Muestra: 0.4 mg/ml

65
58

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad del compuesto siendo administrada la cual evitará una condición (ej., una condición inflamatoria), o aliviará en alguna medida uno o más síntomas del trastorno tratado. Composiciones farmacéuticas apropiadas para utilizar en el presente invento incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito propuesto. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de la capacidad de aquellos con experiencia en el estado de la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en la presente.

Los animales que son receptores apropiados de los compuestos del presente invento incluyen pero no están limitados a humanos u otros mamíferos o animales, por ejemplo, animales de granja incluyendo ganado, ovejas, cerdos, caballos, cabras y aves de corral (ej., pollos, pavos, patos y gansos) y otras aves, y animales de compañía tales como perros, gatos, y animales exóticos y/o de zoológicos. Se contempla el tratamiento de animales roedores y no roedores.

En la práctica, la cantidad del compuesto a ser administrado oscila entre 0.001 y 100 mg por kg de peso corporal del animal, tal dosis total se puede administrar en una sola dosis o en dosis divididas. Este se puede administrar solo o en combinación con uno o más fármacos. Generalmente, este se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en la presente para describir cualquier ingrediente diferente al compuesto del invento. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para la liberación de compuestos del presente invento y métodos para su preparación serán fácilmente aparentes a aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Tales composiciones y métodos apropiados para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Para utilizar como un agente anti- inflamatorio en animales, la composición inventiva se puede administrar de manera oral o mediante inyección. Donde es deseable administrar la composición inventiva en una forma de dosificación unitaria sólida seca, usualmente se emplean cápsulas, bolos o tabletas que contienen la cantidad deseada de compuestos activos. Estas formas de dosificación son preparadas al mezclar de manera íntima y uniforme el ingrediente activo con

diluyentes apropiados finamente divididos tales como almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio, gomas vegetales, y similares. Tales formulaciones de dosificaciones unitarias pueden ser ampliamente variadas con respecto a su contenido y peso total del agente anti- inflamatorio dependiendo de factores tales como el tipo de animal huésped a ser tratado, la severidad y tipo de inflamación, y el peso del huésped. La formulación de tabletas es discutida en Formas de Dosificación Farmacéutica: Tabletas, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Deller New York, 1980).

Alternativamente, las composiciones anti- inflamatorias del presente invento se pueden administrar a animales de manera parenteral, por ejemplo, mediante inyección intraruminal, intramuscular, o subcutánea en cuyo evento los ingredientes activos son disueltos o dispersados en un vehiculo portador líquido. Para administración parenteral, los materiales activos son apropiadamente mezclados con un vehiculo aceptable, preferiblemente de la variedad de aceite vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, y similares. También se utilizan otros vehículos parenterales tales como preparaciones orgánicas que utilizan solketal, glicol de propileno, glicerol formal, y formulaciones parenterales acuosas, a menudo en combinación en varias proporciones. El compuesto activo o compuestos son disueltos o suspendidos en la formulación parenteral para administración; tales formulaciones generalmente contienen entre 0.005 y 5% por peso del compuesto activo.

Descripción Detallada del Invento

En la siguiente descripción del invento, se describen realizaciones específicas en las cuales el invento se puede practicar. Estas realizaciones se describen en suficiente detalle para permitir a aquellos con experiencia en el estado de la técnica practicar el invento. Se pueden utilizar otras realizaciones, y cambios lógicos u otros cambios se pueden hacer sin apartarse del alcance del invento. Por lo tanto, la siguiente descripción detallada, no es para ser tomada en un sentido limitante, y el alcance del invento se define solamente por las reivindicaciones anexas, junto con el alcance total de los equivalentes sobre los cuales dichas reivindicaciones tienen derecho.

La forma II es la forma cristalina obtenida a partir del procedimiento descrito en la Patente U.S. No. 5.466.823. Métodos para obtener la forma cristalina I son ilustrados mediante los siguientes ejemplos y descripciones no limitantes.

6X
60

En un método, 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida de la forma cristalina II se puede suspender y mezclar en un solvente apropiado en el cual la concentración del fármaco es mayor que el punto de saturación, a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente. Un solvente apropiado es aquel en el cual la solubilidad del fármaco es mayor que aproximadamente 1 mg/mL y menor que 800 mg/mL. Ejemplos de solventes apropiados incluyen pero no están limitados a agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, y tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos. La suspensión es agitada a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente entre 24 y 72 horas. Los cristales de la Forma I son recolectados mediante filtración.

En otro procedimiento, la forma cristalina I se puede preparar mediante precipitación a partir de una solución de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida en un solvente miscible en agua apropiado en el cual la solubilidad del compuesto es mayor que 2 mg/mL, mediante la adición de agua a una temperatura entre 10°C y 60°C aproximadamente. Ejemplos de solventes apropiados para la preparación de la Forma I a partir de la Forma II incluyen etanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, y dimetilformamida. Después de la preparación inicial con agua, la suspensión es agitada entre 24 y 72 horas a una temperatura entre 15°C y 45°C aproximadamente, y los cristales de la Forma I son recolectados mediante filtración.

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

El siguiente procedimiento es esencialmente idéntico a aquel del Ejemplo 1 de la Patente Americana No. 5.521.207 con la variación no crítica de utilizar 4- fluoroacetofenona en cambio de 4- cloroacetofenona como un material de inicio.

Paso 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 una matraz de fondo redondo de 50 mL, y se disolvió en éter tert- butílico de metilo (7.5 mL). A la solución agitada se agregó 25% por peso de metóxido de sodio (4.0 mL, 17.7 mmol) mediante un embudo de adición durante un periodo de 2 minutos. Luego, se disolvió 4'- fluoroacetofenona (2.1g, 15 mmol) en éter tert- butílico de metilo (2 mL), y se agregó a la reacción por goteo durante 5 minutos. Después de agitar durante la noche (15.75 horas), se agregó 3N HCl (7.0 mL). La capa orgánica

fue recolectada, lavada con salmuera (7.5 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada al vacío para proporcionar 3.2 g de sólido de color naranja pálido. El sólido fue recrystalizado a partir de iso- octano para proporcionar 2.05 g de diona.

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

Se agregó hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenil- hidrazina (982 mg, 4.4 mmol) a una 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 fue calentada hasta reflujo y agitada durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue absorbido en acetato de etilo y lavado con agua y salmuera y secado sobre MgSO₄, filtrado, y concentrado al vacío para proporcionar un sólido marrón el cual fue recrystalizado a partir de acetato de etilo e iso- octano para proporcionar 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida, 0.8 g.

¹H NMR (CDCl₃): sigma 7.92, 7.47, 7.22, 7.09, 6.76, 4.92.

MS m/e ES- (M- H) 384

m.p. (punto de fusión) 167 - 171 °C.

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

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

Parte A. Se combina 4- fluoroacetofenona (1 molar equivalente) con una mezcla de trifluoroacetato de alquilo (1.0- 1.6 molar equivalente), un alcóxido metálico (1.0- 1.5 molar equivalentes) y opcionalmente un solvente adecuado (hasta 10 litros por kilogramo de 4- fluoroacetofenona). Esta mezcla se puede calentar a temperaturas de hasta reflujo (para efectuar terminación de la reacción). Un "solvente adecuado" para esta parte A es un alcohol alifático saturado C1- C6, incluyendo alcoholes lineales, ramificados y cíclicos. Ejemplos no limitantes de solventes apropiados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, y similares, y mezclas de los mismos.

Parte B. La mezcla de la Parte A es combinada con una mezcla de hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina (0.8- 1.2 molar equivalentes con base en 4- fluoroacetofenona) y ácido

62

clorhídrico acuoso (1.1- 2.0 molar equivalentes con base en 4- fluoroacetofenona) en agua (3- 9 litros por kilogramo de 4- fluoroacetofenona). Si se requiere, se puede agregar un solvente apropiado tal que la cantidad total del solvente presente en la Parte B yace dentro del rango de 4- 12 litros por kilogramo de 4- fluoroacetofenona. La reacción se puede calentar a temperaturas de hasta reflujo (para realizar la terminación de la reacción). Después del periodo de reacción, la mezcla es sembrada con los cristales de la Forma I (0.0001% por peso con base en 4- fluoroacetofenona o más) a temperaturas por debajo de 71.5°C. Los sólidos son aislados mediante filtración y se pueden lavar y/o convertir en pasta aguada nuevamente con un solvente adecuado. El producto se puede secar a temperaturas de hasta 80°C. Un "solvente adecuado" para esta parte B es un alcohol alifático saturado C1- C6, incluyendo alcoholes de cadena lineal, ramificada, y cíclicos, y agua, y mezclas de los mismos.

El siguiente procedimiento describe un método preferido de preparación de la forma cristalina I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida sin aislar la forma cristalina II. Se agregan 2- propanol (70 ml) y trifluoroacetato de etilo (27.15 g, 0.191 moles) a un primer recipiente, seguido por un lavado de tubos de 2- propanol (10 ml). Luego, se agrega metóxido de sodio al 25% (37.5 g, 0.174 moles) al recipiente, seguido por un lavado de tubos de 2- propanol (10 ml). Luego, se agrega 4- fluoroacetofenona (20 g, 0.145 moles) seguido por un lavado de tubos de 2- propanol (10 ml). Los contenidos del recipiente son calentados a 55°C y mantenidos a esa temperatura durante 2 horas, luego enfriados a temperatura ambiente. Se agregan agua (110 ml), ácido clorhídrico concentrado (20.0 g, 0.203 moles), e hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina (32.4 g, 0.145 moles) a un segundo recipiente, seguido por un lavado de tubos de agua (10 ml). Los contenidos del primer recipiente son agregados al segundo recipiente, seguido por un lavado de tubos de 2- propanol (60 ml). Los contenidos combinados son calentados a 70°C durante 2 horas, luego enfriados a 55°C y sembrados con 10 mg (0.05% por peso con relación a 4- fluoroacetofenona) de la Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida. Los contenidos son mantenidos a 55°C durante 6 horas, luego enfriados a temperatura ambiente y filtrados. El producto es lavado con 2- propanol acuoso al 50% (120 ml) y agua (60 ml), luego secado al vacío a 55°C para proporcionar 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida del polimorfo de la Forma I deseada (44.8 g, 80%).

El invento se describe en detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1.

Se mezcló 1 mL de agua desionizada con alcohol isopropílico, 1 mL, en un recipiente de vidrio de 20 mL. Se agregó 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida, Forma II, (258.6 mg) al recipiente. Se introdujo una barra agitadora magnética y el recipiente se tapó firmemente. La suspensión se agitó a 200 rpm durante aproximadamente 30 min. Se observó una suspensión tipo pasta gruesa. La agitación fue detenida y el recipiente se dejó sentar durante 3 días. Una porción de la suspensión fue retirada y secada sobre papel absorbente. El patrón de rayos- x en polvo de este sólido es mostrado en la Figura 1. El punto de fusión de algunos cristales aislados observado bajo un microscopio de platina caliente fue 148- 152°C. Sin embargo, este rango no se puede observar de manera reproducible puesto que la transición de la Forma I a la Forma II entre 140 y 155°C.

Ejemplo 2.

Se suspendieron 380 mg de la Forma II en 2 mL de etanol. Parte del compuesto se disolvió pero algún compuesto sólido de exceso se suspendió en la solución. La suspensión resultante fue agitada con una barra agitadora magnética a temperatura entre 20°C y 30°C aproximadamente durante 2 semanas. Al final del periodo, el sólido se filtró e identificó mediante PXRD como la Forma I.

Ejemplo 3.

Se agregó 1.5 g de la Forma II a 2 mL de acetonitrilo para proporcionar una suspensión. La suspensión fue agitada con una barra agitadora magnética a una temperatura entre 20°C y 30°C aproximadamente durante 2 semanas. Al final del periodo, el sólido se filtró e identificó mediante PXRD como la Forma I.

Ejemplo 4.

Se agregó 0.5 g de la Forma II a 2 mL de mezcla de metanol + agua (1:1, v:v) para proporcionar una suspensión. La suspensión fue agitada con una barra agitadora magnética a una

2X
6A

temperatura entre 20°C y 30°C durante 4 semanas. Al final del periodo, el sólido fue filtrado e identificado mediante PXRD como la Forma I.

Ejemplo 5.

Se disolvió completamente 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 filtró en caliente. Se agregó 145 L de agua (9 volúmenes) a la solución durante un periodo de 1 hora mientras la temperatura se mantuvo a 40°C seguido por enfriamiento a 20°C. La pasta aguada fue agitada a 20°C durante 24 horas, y filtrada para proporcionar 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida como la Forma I.

Ejemplo 6. Difracción de rayos- X en Polvo

La difracción de rayos- X en polvo se realizó utilizando un Sistema de Difracción Avanzada Scintag X2 (controlado por software Scintag DMS/NT 1.30a y Microsoft Windows NT 4.0). El sistema utiliza una fuente de rayos- X Cooper (45 kV y 40 mA) para proporcionar emisión $\text{Cu}\alpha_1$ de 1.5406Å y un detector de estado sólido enfriado por efecto Peltier. La apertura de rayo fue controlada utilizando rendijas antiesparcimiento (*anti scatter*) y de divergencia de tubos de 2 y 4 mm y rendijas detectoras *anti scatter* y de recepción de 0.5 y 0.2 mm de ancho. Los datos fueron recolectados entre 2 y 35° (dos- teta) utilizando un barrido por pasos de 0.03°/paso con un tiempo de conteo de un segundo por paso. Para los experimentos se utilizaron portaobjetos redondos de aluminio de apertura superior Scintag con cavidades con diámetro de 12 mm. Los polvos fueron empacados en el portaobjetos y fueron suavemente presionados mediante un portaobjetos para asegurar coplanaridad entre la superficie de muestra y la superficie del portaobjetos.

Como lo apreciará un cristalógrafo con experiencia, las intensidades relativas de los varios picos dentro de las Tablas dadas pueden variar debido a un número de factores tales como por ejemplo efectos de orientación de cristales en el haz de rayos- X o la pureza del material analizado o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar para variaciones en altura de muestra pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definieron en las Tablas dadas.

72/65

El cristalógrafo hábil también apreciará que las mediciones utilizando una longitud de onda diferente producirán diferentes cambios según la ecuación Braga - $n\lambda = 2d \sin \theta$.

Tales patrones PXRD adicionales generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas son considerados representaciones alternativas de los patrones PXDR de los materiales cristalinos del presente invento y como tal están dentro del alcance del presente invento.

Para la Forma I, se calcularon ángulos 2- teta, espaciamentos d e intensidades relativas a partir de la estructura cristalina única utilizando el módulo "*Reflex Powder Diffraction*" del software Accelrys Materials Studio™ [versión 2,2]. Los parámetros de simulación pertinentes fueron en cada caso:

- Longitud de onda = 1.540562 Å (Cu Kα)
- Factor de polarización = 0.5
- Perfil Seudo- Voigt (U = 0.01, V = - 0.001, W = 0.002)

Los patrones PXRD experimentales y calculados para la Forma I y el patrón experimental para la Forma II son dados en las Figuras 1, 2 y 3 respectivamente. Los picos PXRD principales de la Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida son presentados en la Tabla 1. Los picos principales de la Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida a partir del patrón PXRD calculado son presentados en la Tabla 2. La Forma I presenta picos de difracción únicos a 14.0, 18.9, 21.3, 21.9 y 25.7 grados de ángulo dos- teta +- 0.1 grados.

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

Angulo Dos- Teta * (grados)	Intensidad Relativa**
10.6	14.6
14.0	60.0

27
66

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 de cada pico es determinada al normalizar su intensidad con aquella del pico más fuerte en ángulo de 21.3 ° como 100

TABLA 2
PICOS DE DIFRACCION DE 4- [5- (4- FLUOROFENIL)- 3- (TRIFLUOROMETIL)- 1H-PIRAZOL- 1- IL-]- BENCENOSULFONAMIDA, FORMA I, A PARTIR DEL PATRON PXRD CALCULADO

Angulo 2- Teta (Grados)	Intensidad Relativa	Angulo 2- Teta (grados)	Intensidad Relativa	Angulo 2- Teta	Intensidad Relativa
----------------------------	------------------------	----------------------------	------------------------	-------------------	------------------------

24
6

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 Diferencial de Barrido (DSC).

Los datos de calorimetría diferencial de barrido fueron obtenidos utilizando un calorímetro DSC (TA Instruments 2920). El polvo (1- 5 mg) fue empacado en un platillo de aluminio para DSC. Una tapa de aluminio fue colocada sobre la parte superior del platillo y se frunció. El platillo frunció fue colocado en la celda de muestra junto con un platillo vacío como una referencia. Las temperaturas fueron aumentadas a 250°C desde 30°C a una tasa de 10°C/min a menos que se especifique lo contrario. La celda termal fue purgada con nitrógeno seco a 50 mL/min. Se utilizó el software TA Instruments Thermal Solutions™ para NT (versión 1.3L) para recolección de datos y Universal Analysis™ para NY (versión 2.4F) para análisis de datos. Como se puede observar en la figura 4, el DSC de la Forma I muestra una transición de fase endotérmica de la Forma I a la Forma II entre 140°C y 155°C.

Ejemplo 8. Relación Termodinámica entre Formas I y II.

En este ejemplo, se describe la temperatura de transición entre las Formas I y II. La Forma I y Forma II son enantiotrópicas, lo cual significa que un polimorfo es estable a temperaturas por debajo de una temperatura de transición, T_i , pero el otro polimorfo es estable a temperaturas por encima de T_i . Las dos fases sólidas tienen iguales energías libres a temperatura de transición. Es necesario el conocimiento de la relación de estabilidad termodinámica para la selección de condiciones de cristalización apropiadas para producir la Forma I, y para desarrollo de

formulación y fabricación comercial. Es importante determinar T_i para la preparación y procesamiento de fármaco a granel.

Materiales y Métodos.

Materiales. La muestra de la Forma I utilizada en este estudio fue 100% pura cuando se probó mediante HPLC. La Forma II fue preparada al calentar la Forma I a 155 °C durante 3 días en un horno seco y enfriar a temperatura ambiente. Esta muestra de la Forma II fue libre de degradación química cuando se probó mediante HPLC.

Métodos. Cristalización de suspensión. La relación de estabilidad relativa entre Formas I y II a una temperatura específica fue clasificada al suspender una mezcla de los dos polimorfos en tolueno en un recipiente de vidrio cerrado que fue equilibrado a la temperatura de interés. El sólido de exceso de un polimorfo fue primero agregado al tolueno saturado en un recipiente de vidrio a la temperatura elegida. El otro polimorfo fue agregado al menos media hora después. La suspensión se agitó continuamente durante al menos tres días. Una porción de la suspensión se retiró e inmediatamente se filtró. El sólido filtrado fue analizado utilizando PXRD para identificar el sólido de equilibrio a esa temperatura. La polimorfo de equilibrio es termodinámicamente más estable a la temperatura específica. Al repetir el experimento a diferentes temperaturas, el T_i se clasificó.

Resultados.

Cristalización de Suspensión. Los resultados a partir de cristalización de suspensión mostraron que a más de 71.5 °C, una mezcla de Formas I y II siempre se convirtió en la Forma II, pero a menos de 71.0°C, la Forma I fue 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_i debe estar entre 71.0 y 71.5°C.

Discusión.

Es importante determinar la T_i para la preparación y procesamiento de fármacos a granel. Por ejemplo, un paso que comprende cristalización a partir de una solución a menudo es involucrado antes del aislamiento final del fármaco a granel. Si T_i para la forma deseada está por debajo de la temperatura de cristalización, puede ser difícil cristalizar el fármaco

76
69

consistentemente como una fase pura. Otro ejemplo es el secado de gránulos que contienen el fármaco después de granulación en húmedo. Si la temperatura de secado es mayor que T_t , pueden ocurrir cambios polimórficos no controlados del fármaco. A su vez los cambios pueden afectar el procesamiento subsiguiente, calidad, y desempeño de productos finales. La temperatura de transición, T_t , se determinó como aproximadamente 71°C utilizando cristalización de suspensión. Puesto que la Forma I es más estable a temperaturas por debajo de 71°C aproximadamente y se vuelve metastable con respecto a la Forma II a temperaturas por encima de 71 °C. El cristal de la Forma I debe mantener su estabilidad de estado sólido a través del rango normal de temperaturas para cristalización y almacenamiento, siempre y cuando la temperatura esté por debajo de 71°C.

El presente invento se ha descrito en detalle y como referencia a varias realizaciones y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, se debe entender que muchas variaciones y modificaciones se pueden hacer mientras se permanece dentro del alcance del invento.

72
70

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina, Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida con un patrón de difracción de rayos- X en polvo que comprende picos expresados en grados ($\pm$ 0.1 grados) de ángulo dos- teta de 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, y 25.7 obtenidos utilizando rayos- X CuK α 1 (longitud de onda = 1.5406 Angstroms).

2. Un proceso 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, el cual comprende:

(a) mezclar una suspensión de la Forma II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida en un solvente apropiado a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente;

(b) agitar la suspensión a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente entre 24 y 72 horas; y

(c) recolectar los cristales de la Forma I.

3. El proceso de la reivindicación 2 en donde el solvente es elegido a partir del grupo que consta de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, y tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

4. Un proceso 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, el cual comprende:

(a) disolver dicha Forma II en un solvente miscible en agua en el cual la solubilidad de la Forma II es mayor que 2 mg/mL a una temperatura entre 10°C y 60°C aproximadamente;

(b) precipitar el compuesto mediante la adición de agua;

(c) agitar la suspensión del paso ii) entre 2 y 72 horas a una temperatura entre 15°C y 45°C aproximadamente; y

d) recolectar cristales de la Forma I.

28
71

5. El proceso de la reivindicación 4 en el cual el solvente es seleccionado del grupo que consta de etanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, y dimetilformamida.

6. Una composición farmacéutica la cual comprende la forma cristalina de la reivindicación 1.

7. La composición de la reivindicación 6 la cual comprende además un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para prevenir o tratar una condición inflamatoria en un animal mediante la administración al animal de una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina de la reivindicación 1.

9. El método de la reivindicación 8 en donde dicho animal es seleccionado del grupo que consta de ganado, ovejas, cabras, caballos, cerdos, aves, gatos, perros, y humanos.

10. El uso de la composición de la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una condición inflamatoria en un animal.

11. Un proceso para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) mezclar 1.0 a 1.6 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4- fluoroacetofenona, 1.0 a 1.5 moles de alcóxido metálico por mol de 4- fluoroacetofenona, y una cantidad conocida de 4- fluoroacetofenona para preparar una mezcla;

(b) combinar la mezcla del paso (a) con una combinación de 415 a 1.245 ml de agua por mol de 4- fluoroacetofenona, 1.1 a 2.0 moles de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4- fluoroacetofenona, 0.8 a 1.2 moles de hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4- fluoroacetofenona, y una cantidad de un solvente apropiado de manera que la cantidad total del solvente en la mezcla oscila entre 550 y 1660 ml por mol de 4- fluoroacetofenona;

76
72

(c) agregar 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 con base en 4-fluoroacetofenona;

(d) recolectar los cristales de la forma I.

12. El proceso de la reivindicación 11, el cual comprende además agregar en el paso (a), hasta 1380 ml de un solvente apropiado por mol de 4- fluoroacetofenona a la mezcla.

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el alcohol es 2- propanol.

14. El proceso de la reivindicación 11, en donde el alcóxido metálico es elegido del grupo que consta de 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, y butóxido terciario de potasio, y mezclas de los mismos.

15. El proceso de la reivindicación 14 en donde el alcóxido metálico es metóxido de sodio.

16. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además un paso, después del paso (a), el cual comprende el calentamiento de la mezcla a una temperatura por encima de la temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo y hasta que la reacción es terminada.

17. El proceso de la reivindicación 16, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, que comprende enfriar la mezcla entre - 5°C y 30°C.

18. El proceso de la reivindicación 11, en donde el paso (b) comprende agregar la mezcla a la combinación de agua, ácido clorhídrico, e hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina.

19. El proceso de la reivindicación 11, en donde el solvente del paso (b) es un alcohol.

20. El proceso de la reivindicación 19, en donde el alcohol es el 2- propanol.

60
73

21. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además un paso, después del paso (b), el cual comprende el calentamiento de la mezcla a temperaturas por encima de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo y hasta que la reacción está completa.

22. El proceso de la reivindicación 21, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, el cual comprende la estabilización de la mezcla a una temperatura entre temperatura ambiente y 71.5°C.

23. El proceso de la reivindicación 11, en donde la cantidad de siembra oscila entre 0.0001% y 50% por peso.

24. El proceso de la reivindicación 23, en donde la cantidad de siembra está oscila 0.001% y 5% por peso.

25. El proceso de la reivindicación 23, en donde la cantidad de siembra oscila entre 0.01% y 0.5% por peso.

26. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además un paso, después del paso (c), el cual comprende el calentamiento de la mezcla a una temperatura entre 40°C y menos de 71.5°C entre 1 y 10 horas.

27. El proceso de la reivindicación 26, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, que comprende el enfriamiento de la mezcla entre - 5°C y 30°C.

28. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además un paso, después del paso (c), el cual comprende la filtración de la mezcla, y lavado de los cristales de la Forma I con un solvente apropiado o agua, o una mezcla de los mismos.

29. El proceso de la reivindicación 28, en donde el solvente es un alcohol.

81
A

30. El proceso de la reivindicación 29, en donde el alcohol es el 2- propanol.

31. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además un paso, después del paso (d), que comprende el secado de los cristales de la Forma I a una temperatura entre 15°C y 80°C.

32. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) mezclar entre 1.2 y 1.45 moles de trifluoroacetato de alquilo por mol de 4- fluoroacetofenona, entre 1.1 y 1.35 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 del paso (a) con una combinación de 650 a 870 ml de agua por mol de 4- fluoroacetofenona, entre 1.2 y 1.7 moles de ácido clorhídrico concentrado por mol de 4- fluoroacetofenona, entre 0.9 y 1.1 moles de hidrocloreuro de 4- sulfonamidofenilhidrazina por mol de 4- fluoroacetofenona, y una cantidad de un solvente apropiado de manera que la cantidad total del solvente en la mezcla oscila entre 600 y 1000 ml por mol de 4- fluoroacetofenona;

(c) agregar 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 con base en 4- fluoroacetofenona;

(d) recolectar los cristales de la forma I.

33. El proceso de la reivindicación 32, el cual comprende además agregar en el paso (a), hasta 900 ml de un solvente apropiado por mol de 4- fluoroacetofenona a la mezcla.

34. El proceso de la reivindicación 33, en donde el alcohol es el 2- propanol.

35. El proceso de la reivindicación 32, en donde el alcóxido metálico es elegido a partir del grupo que consta de metóxido de sodio, etóxido de sodio, isopropóxido de sodio, butóxido terciario de

82
75

sodio, metóxido de litio, etóxido de litio, isopropóxido de litio, butóxido terciario de litio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, isopropóxido de potasio, y butóxido terciario de potasio, y mezclas de los mismos.

36. El proceso de la reivindicación 35, en donde el alcóxido metálico es metóxido de sodio.

37. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además un paso, después del paso (a), que comprende el calentamiento de la mezcla a una temperatura por encima de la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo hasta que la reacción esté completa.

38. El proceso de la reivindicación 37, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, que comprende enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente.

39. El proceso de la reivindicación 32, en donde el paso (b) comprende agregar la mezcla a la combinación de agua, ácido clorhídrico, e hidrocloruro de 4- sulfonamidofenilhidrazina.

40. El proceso de la reivindicación 32, en donde el solvente del paso (b) es un alcohol.

41. El proceso de la reivindicación 40, en donde el alcohol es el 2- propanol.

42. El proceso de la reivindicación 32, el cual comprende además un paso, después del paso (b), que comprende calentar la mezcla a una temperatura por encima de la temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo y hasta que la reacción esté completa.

43. El proceso de la reivindicación 43, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, que comprende estabilización de la mezcla a una temperatura entre 40°C y 65°C.

44. El proceso de la reivindicación 33, en donde la cantidad de siembra oscila entre 0.0001% y 50% por peso.

45. El proceso de la reivindicación 44, en donde la cantidad de siembra oscila entre 0.001% y 5% por peso.
46. El proceso de la reivindicación 44, en donde la cantidad de siembra oscila entre 0.01% y 0.5% por peso.
47. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además un paso, después del paso (c), que comprende el calentamiento de la mezcla a una temperatura entre 50°C y menos de 71.5°C entre 3 y 8 horas.
48. El proceso de la reivindicación 47, que comprende además un paso, después del paso de calentamiento, de enfriar la mezcla a temperatura ambiente.
49. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además un paso, después del paso (c), que comprende la filtración de la mezcla, y lavado de los cristales de la Forma I con un solvente apropiado o agua, o una mezcla de los mismos.
50. El proceso de la reivindicación 49, en donde el solvente es un alcohol.
51. El proceso de la reivindicación 50, en donde el alcohol es el 2- propanol.
52. El proceso de la reivindicación 32, que comprende además un paso, después del paso (d), que comprende el secado de los cristales de la Forma I a una temperatura entre 30°C y 65°C.

77

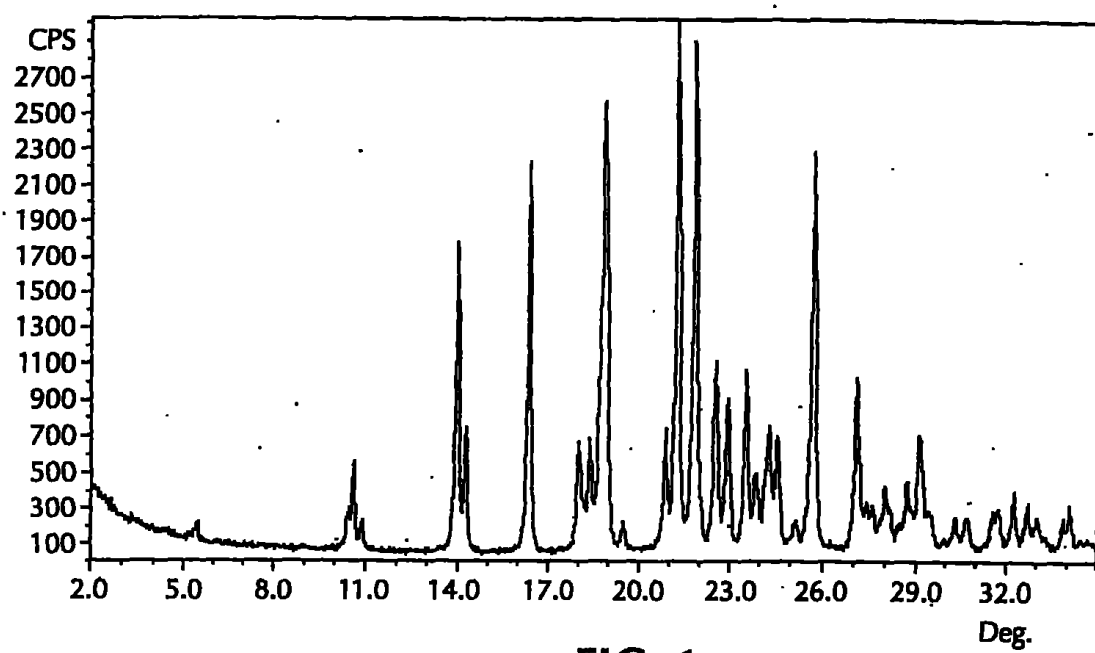
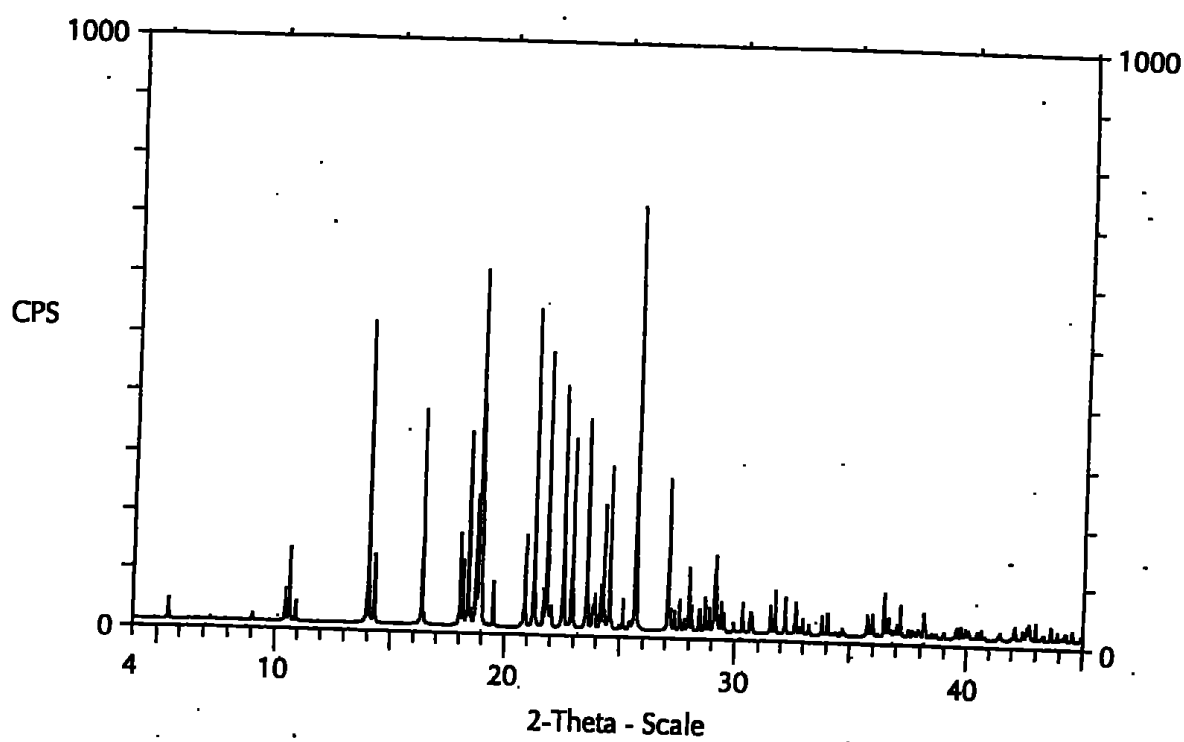


FIG. 1

1/4

88

78



2/4

FIG. 2

85

79

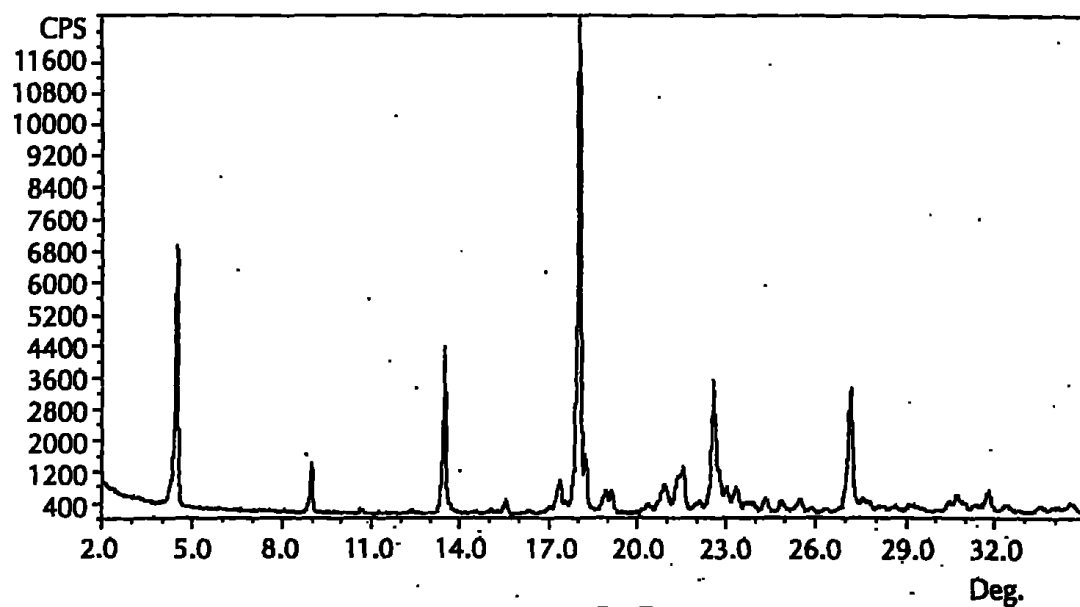
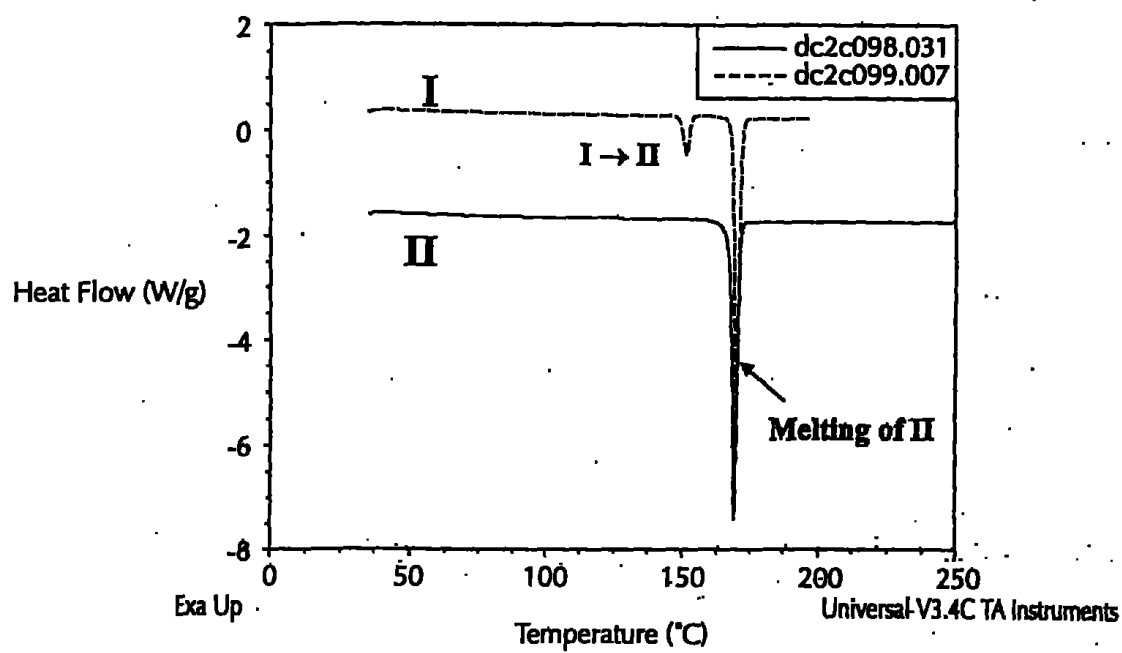


FIG. 3

3/4

88



4/4

FIG. 4

62

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC27773A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2005/000735	International filing date (day/month/year) 21/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/04/2004
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

CRYSTALLINE PYRAZOLE DERIVATIVE

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000735

82

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/12 A61K31/415 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 492 411 B1 (TALLEY JOHN J ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10) column 51, table I, example 17; column 97, example 261	1
A	-& US 5 466 823 A 14 November 1995 (1995-11-14) cited in the application	
A	-& US 5 521 207 A 28 May 1996 (1996-05-28) cited in the application	
A	EP 1 167 355 A (FAKO ILACLARI A.S.) 2 January 2002 (2002-01-02) claims	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2005

Date of mailing of the international search report

22/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/000735

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8 and 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/000735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6492411	B1	10-12-2002	US 6413960 B1 02-07-2002
			US 6156781 A 05-12-2000
			US 5760068 A 02-06-1998
			US 5521207 A 28-05-1996
			US 5466823 A 14-11-1995
			US 6586603 B1 01-07-2003
			US 6716991 B1 06-04-2004
			US 2004192930 A1 30-09-2004
			AT 187965 T 15-01-2000
			AU 690609 B2 30-04-1998
			AU 1171495 A 19-06-1995
			CA 2177576 A1 08-06-1995
			DE 10075033 I1 18-01-2001
			DE 69422306 D1 27-01-2000
			DE 69422306 T2 18-05-2000
			DK 731795 T3 15-05-2000
			DK 922697 T3 10-06-2003
			EP 0731795 A1 18-09-1996
			FI 962249 A 29-05-1996
			GR 3032696 T3 30-06-2000
			HK 1013649 A1 07-07-2000
			HU 74180 A2 28-11-1996
			JP 3025017 B2 27-03-2000
			JP 9506350 T 24-06-1997
			KR 229343 B1 01-11-1999
			KR 263817 B1 16-08-2000
			KR 261669 B1 15-07-2000
			LU 90698 A9 13-02-2001
			NL 300024 I1 02-01-2001
			NO 962184 A 29-05-1996
			NZ 276885 A 30-08-1999
			PL 314695 A1 16-09-1996
			RO 118291 B1 30-04-2003
			RU 2139281 C1 10-10-1999
			TW 418193 B 11-01-2001
			TW 467900 B 11-12-2001
			AT 212985 T 15-02-2002
			AT 233245 T 15-03-2003
			AT 219937 T 15-07-2002
			CA 2276945 A1 08-06-1995
			CA 2276946 A1 08-06-1995
			CA 2277954 A1 08-06-1995
			CN 1141630 A ,C 29-01-1997
			CN 1280125 A ,C 17-01-2001
			CN 1280126 A ,C 17-01-2001
			CN 1495170 A 12-05-2004
			CY 2237 A 04-07-2003
			CZ 9601503 A3 11-12-1996
			DE 69429836 D1 21-03-2002
			DE 69429836 T2 18-07-2002
US 5466823	A	14-11-1995	AT 187965 T 15-01-2000
			AT 212985 T 15-02-2002
			AT 233245 T 15-03-2003
			AT 219937 T 15-07-2002
			AU 690609 B2 30-04-1998
			AU 1171495 A 19-06-1995
			BR 1100406 A3 08-02-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2005/000735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5466823	A	CA 2177576 A1	08-06-1995
		CA 2276945 A1	08-06-1995
		CA 2276946 A1	08-06-1995
		CA 2277954 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,C	29-01-1997
		CN 1280125 A ,C	17-01-2001
		CN 1280126 A ,C	17-01-2001
		CN 1495170 A	12-05-2004
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 10075033 I1	18-01-2001
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DE 69432193 T2	15-01-2004
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2193609 T3	01-11-2003
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000
US 5521207	A	28-05-1996	
		US 5466823 A	14-11-1995
		AT 187965 T	15-01-2000
		AT 212985 T	15-02-2002
		AT 233245 T	15-03-2003
		AT 219937 T	15-07-2002
		AU 690609 B2	30-04-1998
		AU 1171495 A	19-06-1995
		CA 2177576 A1	08-06-1995
		CA 2276945 A1	08-06-1995
		CA 2276946 A1	08-06-1995
		CA 2277954 A1	08-06-1995
		CN 1141630 A ,C	29-01-1997
		CN 1280125 A ,C	17-01-2001
		CN 1280126 A ,C	17-01-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB2005/000735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5521207 . A		CN 1495170 A	12-05-2004
		CY 2237 A	04-07-2003
		CZ 9601503 A3	11-12-1996
		DE 10075033 I1	18-01-2001
		DE 69422306 D1	27-01-2000
		DE 69422306 T2	18-05-2000
		DE 69429836 D1	21-03-2002
		DE 69429836 T2	18-07-2002
		DE 69430930 D1	08-08-2002
		DE 69430930 T2	20-02-2003
		DE 69432193 D1	03-04-2003
		DE 69432193 T2	15-01-2004
		DK 731795 T3	15-05-2000
		DK 924201 T3	21-05-2002
		DK 922697 T3	10-06-2003
		DK 923933 T3	21-10-2002
		EP 0731795 A1	18-09-1996
		EP 0924201 A1	23-06-1999
		EP 0922697 A1	16-06-1999
		EP 0923933 A1	23-06-1999
		ES 2141916 T3	01-04-2000
		ES 2172959 T3	01-10-2002
		ES 2193609 T3	01-11-2003
		ES 2180233 T3	01-02-2003
		FI 962249 A	29-05-1996
		GR 3032696 T3	30-06-2000
		HK 1013649 A1	07-07-2000
		HK 1021935 A1	04-04-2003
		HU 74180 A2	28-11-1996
		JP 3445762 B2	08-09-2003
		JP 2000109466 A	18-04-2000
		JP 3025017 B2	27-03-2000
		JP 9506350 T	24-06-1997
		JP 2003238536 A	27-08-2003
		KR 229343 B1	01-11-1999
		KR 263817 B1	16-08-2000
EP 1167355 A	02-01-2002	TR 200001872 A2	21-01-2002
		AT 251142 T	15-10-2003
		AU 7680801 A	08-01-2002
		CA 2350956 A1	26-12-2001
		DE 60100873 D1	06-11-2003
		DE 60100873 T2	22-07-2004
		EA 4470 B1	29-04-2004
		EP 1167355 A1	02-01-2002
		ES 2206360 T3	16-05-2004
		HK 1045155 A1	28-05-2004
		PT 1167355 T	27-02-2004
		WO 0200627 A1	03-01-2002
		US 2002016351 A1	07-02-2002

085
A7From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/IB2005/000735International filing date (day/month/year)
21.03.2005Priority date (day/month/year)
01.04.2004International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D231/12, A61K31/415, A61P29/00Applicant
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gluckner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Authorized Officer

Hass, C

Telephone No. +49 30 25901-340



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No. **PCT/IB2005/000735**

9/6
70

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of International search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2005/000735

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 8, 9 (with regard to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 8, 9 (with regard to industrial applicability)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/B2005/000735

98
-78
40

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/a.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-52
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-52
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,10-52
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 8 and 9 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Cited documents

D1: US-B1-6 492 411 (TALLEY JOHN J ET AL) 10 December 2002 (2002-12-10)

D2: EP-A-1 167 355 (FAKO ILACLARI A.S) 2 January 2002 (2002-01-02)

The indicated designations are used throughout the examination procedure.

V.2 Novelty

V.2.1 D1 discloses the compound comprised by claim 1 (see D1, column 23, seventh compound; column 51, example 17; claim 4, column 103, fifth compound). It is noted that example 261 of D1 (according to example 30 of the patent family members of D1, US 5466823 A and US 5521207 A, which are cited by the applicant in the description) does not describe the preparation of the very compound of claim 1 (the benzenesulfonamide substituent is in position 1 of the pyrazole instead of position 5, and the fluorophenyl substituent *vice versa*). It appears furthermore that the preparation of the very compound of claim 1 is not concretely disclosed in the cited prior art anyhow; this compound is generically disclosed in formula (I) of D1, and it is mentioned by way of its chemical name in D1 only. Consequently, the document D1 is silent of any crystalline form of this compound. Therefore the subject-matter of claim 1 and of claims 2 to 52 is novel over D1.

V.2.2 D2 discloses crystalline forms of a compound structurally similar to the present one. It is different from the present compound because of its methyl substituent instead of the fluorine substituent of the present compound. The subject-matter of the present claims 1-52 is thus novel also with regard to D2.

V.3 Inventive step

V.3.1 According to the description, the problem underlying the present application can be seen in the provision of crystalline forms of the compound of formula I in order to avoid tableting problems, tablet failure and related problems.

V.3.2 Since no crystal form of this compound at all has been described hitherto in the prior art, it can be said that the subject-matter of the claims on file could not be deduced from the prior art; it was neither disclosed nor foreshadowed therein. Therefore the solution of the problem as defined above can be considered as non-obvious.

V.3.3 Consequently, *in principle* the subject-matter of claims 1-52 on file can be considered to involve an inventive step (see, however, *Re item VIII* below).

V.4 Industrial applicability

V.4.1 The subject-matter of claims 1-7 and 10-52 is industrially applicable.

V.4.2 For the assessment of the present claims 8 and 9 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re item VIII

Certain observations on the International application

The crystal form I has been defined in claim 1 by means of its powder X-ray diffraction peaks and by the indication of the experimental conditions to be applied. However, "form II" is nowhere characterized in the claims so that for a skilled person it is not clear from the claims how "form II" is defined and how it can be made as an intermediate for the preparation of "form I". Therefore the subject-matter of the claims, as far as "form II" is mentioned, does not comply with Art. 6 PCT. For the sake of clarity, the applicant should have introduced the powder X-ray diffraction pattern of "form II", as shown in figure 3, into claim 1.

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Descripción de la invención.	()	()	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fdo B

Fecha:

28-Sep-6

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

103/206
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-098012-00000-0000-
Fec: 2005-09-28 16:35:12 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTE VII
Ene: 329 FASE NACIONAL II
Adm 411 PRESENTACION Folios 101

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

01-Nov-06

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**
Nombre: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY LLC
Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, Estados Unidos
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: **Fax:**
E-mail:
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO
Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Cual _____
Número 79782747 Bta TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)
Nombre: CHANGQUAN CALVIN SUN, GARRY O'CONNOR
Dirección: 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001, E.U.A.; Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ. Gran Bretaña.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; GRAN BRETAÑA

3 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000735 **Fecha** Marzo 21, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/095349 **Fecha** Octubre 13, 2005

4 **Título (54)** DERIVADO DE PIRAZOL CRISTALINO.

Clasificación Internacional (51) C07D 231/12, A61K 31/415, A61P 29/00.

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Abril 1, 2004	60/558,469

5 **Comprobante de pago No.** 06 - 74,976 **Fecha** Septiembre 28, 2006

107
Ex 66

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina, Forma I de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida con un patrón de difracción de rayos- X en polvo que comprende picos expresados en grados ($\pm$ 0.1 grados) de ángulo dos- teta de 14.0, 18.9, 21.3, 21.9, y 25.7 obtenidos utilizando rayos- X CuK α 1 (longitud de onda = 1.5406 Angstroms).

2. Un proceso 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. el cual comprende:

(a) mezclar una suspensión de la Forma II de 4- [5- (4- fluorofenil)- 3- (trifluorometil)- 1H- pirazol- 1- il-]- bencenosulfonamida en un solvente apropiado a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente;

(b) agitar la suspensión a una temperatura entre 0°C y 60°C aproximadamente entre 24 y 72 horas; y

(c) recolectar los cristales de la Forma I.

3. El proceso de la reivindicación 2 en donde el solvente es elegido a partir del grupo que consta de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, y tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

4. Un proceso 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. el cual comprende:

(a) disolver dicha Forma II en un solvente miscible en agua en el cual la solubilidad de la Forma II es mayor que 2 mg/mL a una temperatura entre 10°C y 60°C aproximadamente;

(b) precipitar el compuesto mediante la adición de agua;

(c) agitar la suspensión del paso ii) entre 2 y 72 horas a una temperatura entre 15°C y 45°C aproximadamente; y

d) recolectar cristales de la Forma I.

97-105

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PHARMACIA & URJOHN COMPANY LLC

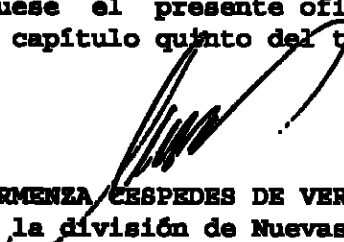
REFERENCIA	Radicación No.	6 98012
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000735
	Fecha inicio fase nacional	01/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13887

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 01 DIC. 2006
salvado