

012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043369- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:17:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: NUEVA FORMA DE CRISTAL

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

DIRECCIÓN: 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 febrero de 2014

P2014/000028



OLARTEM

OLARTE MOURE & ASOCI/

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043369- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:17:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 15

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000028

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: 980 Great West Road Brentford,
Middlesex TW8 9GS United Kingdom

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Mei-yin LEE

Dirección: Gunnels Wood Road Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY
United Kindom

Nacionalidad o Domicilio: Británica

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/067027

Fecha

Agosto 31, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/030374

Fecha

Marzo 7, 2013

6

Título (54) NUEVA FORMA DE CRISTAL

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, A61K 31/4545, A61P 25/28

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 01, 2011

(31) Número de Solicitud

61/530,104

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

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. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

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.

☐

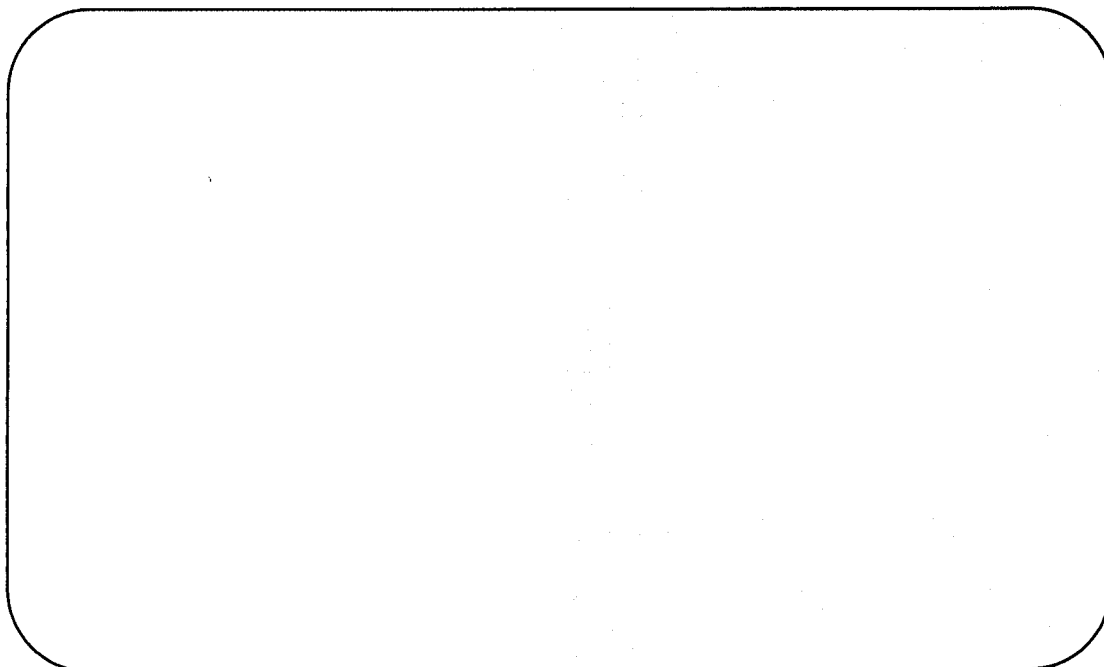
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0017565

Bogotá D.C., Febrero 13 de 2014 - 16:36:17

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	201225931	13/02/2014	7.139.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-043369- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:17:48 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 15

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Febrero 13 de 2014 - 16:36:19

4

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD 2014 2 28	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-43369-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

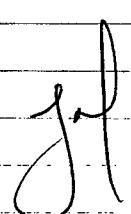
Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 10 ARCHIVOS:

10 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (4)





No. 14-043369- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 16:17:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

OLARTEMOURE OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.			
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		Espacio reservado para el adhesivo de radicación.	
PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL P2014/000028			
SOLICITUD DE:			
1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: GLAXO GROUP LIMITED Dirección: 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS United Kingdom Nacionalidad o Domicilio: Británica Lugar de Constitución: Gran Bretaña Teléfono: Fax: E-mail: IDENTIFICACIÓN C.C. NIT C.E. Otro Cual Número	
REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: CARLOS R. OLARTE Dirección: Carrera 5 No. 34-03, Bogotá Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799 E-mail: office@olartemoure.com IDENTIFICACIÓN C.C. X NIT C.E. Otro Cual Número 79782747Bta TP 74.295	
INVENTOR (ES) (72)		Nombre: Mei-yin LEE Dirección: Gunnels Wood Road Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY United Kindom Nacionalidad o Domicilio: Británica	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/067027 Fecha Agosto 31, 2012 Publicación Internacional No. WO 2013/030374 Fecha Marzo 7, 2013			
6 Título (54) NUEVA FORMA DE CRISTAL			
Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, A61K 31/4545, A61P 25/28			
Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen US	(32) Fecha Septiembre 01, 2011
			(31) Número de Solicitud 61/530,104
9 Comprobante de pago No. 14- Fecha			

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. Adjunto copia simple

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración Bajo La Regla 4.17

☒

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. Formulario PCT/IB/306

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

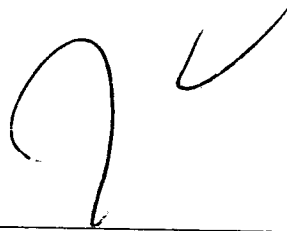
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy vece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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 **James Kerr Milligan**
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

5. at London/à Londres
6. the/le **14 August 2003**
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 **G229474**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Garbrah**



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.

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

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck 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:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 21-4; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (iv) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

**Declaration of inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv))
 for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This declaration is directed to international application No. PCT/EP2012/067027..... (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter).

filed 31 August 2012

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications:

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

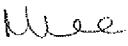
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Mei-yin LEE

Residence: Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, United Kingdom
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Global Patents - UW2220, 709 Swedeland Road,
 P.O. Box 1539, King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939, United States

Citizenship: United Kingdom

Inventor's Signature:  Date: 2 January 2013
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

Name:

Residence:
 (city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Global Patents - UW2220, 709 Swedeland Road,
 P.O. Box 1539, King of Prussia, Pennsylvania 19406-0939, United States

Citizenship:

Inventor's Signature: Date:
 (The signature must be that of the inventor, not that of the agent)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

Sheet No.

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to International Application No. PCT/EP2012/067027

Glaxo Group Limited is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors Mei-yin LEE of of Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited effective 01 Sep 2011

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

Box No. VIII (iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)):

in relation to International Application No. PCT/EP2012/067027

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application No. 61/530104 filed in the United States of America by virtue of the following:

- (i) transfer of entitlement from inventors Mei-yin LEE of of Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY, to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract
- (ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited effective 01 Sep 2011



This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iii)".



- (51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2012/067027
- (22) International Filing Date:
31 August 2012 (31.08.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/530,104 1 September 2011 (01.09.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): **LEE, Mei-yin** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).
- (74) Agents: **KONDO, Rie** et al.; GlaxoSmithKline, Global Patents CN9 25.1, 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL CRYSTAL FORM

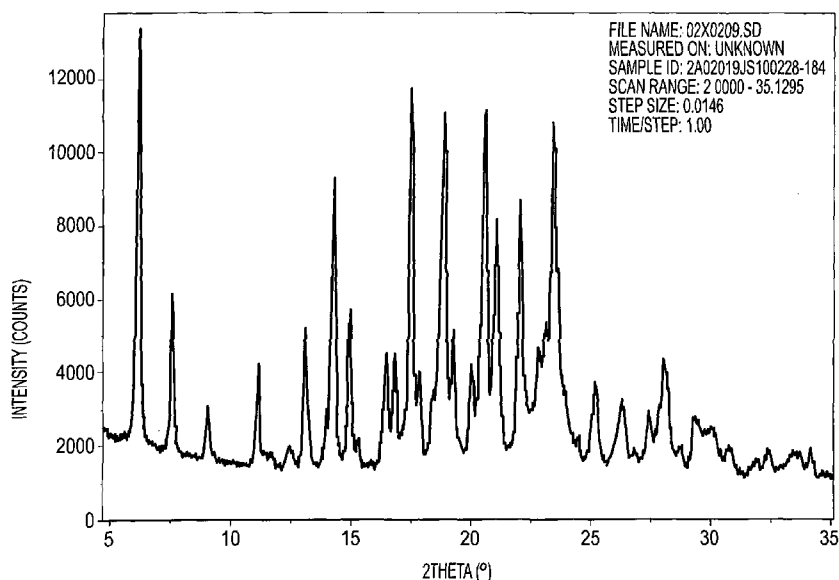


FIG. 1

(57) Abstract: A novel crystalline form of a compound is disclosed.



-
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv))*
- Published:**
- *with international search report (Art. 21(3))*

NOVEL CRYSTAL FORM

The present invention relates to a novel crystalline form of the Lp-PLA₂ inhibitor compound *N*-[1-(2-methoxyethyl)-piperidin-4-yl]-2-[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-yl]-*N*-(4'-trifluoromethylbiphenyl-4-ylmethyl)acetamide (also referred to herein as rilapladib), pharmaceutical formulations comprising this crystalline form, their use in therapy and processes for preparing the same.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The compound rilapladib is described and exemplified, for example, in PCT publication WO02/30904A1, published April 18, 2002 and its worldwide counterparts, the subject matter of which is incorporated herein by reference in their entirety. The compounds disclosed in this application, including rilapladib, are inhibitors of the enzyme Lp-PLA₂ and as such are expected to be of use in therapy in disorders mediated by Lp-PLA₂ activity such as the disorders disclosed therein. For example, such diseases may be associated with increased involvement of monocytes, macrophages or lymphocytes, with the formation of lysophosphatidylcholine and oxidised free fatty acids, with lipid oxidation in conjunction with Lp-PLA₂ activity, or with endothelial dysfunction. Examples of such diseases include atherosclerosis, diabetes, hypertension, angina pectoris, rheumatoid arthritis, stroke, inflammatory conditions of the brain such as Alzheimer's Disease, myocardial infarction, ischaemia, reperfusion injury, sepsis, acute inflammation, chronic inflammation, and psoriasis. Other disorders associated with Lp-PLA₂ activity have been described in the art. Rilapladib is currently in a Phase 2 clinical study relating to treatment of Alzheimer's Disease. See, e.g., ClinicalTrials.gov, Study NCT01428453.

Prior to the present invention, two forms of rilapladib had been recognized. A crystalline form of rilapladib had been identified and for the sake of identification had been termed "Form 1". Another form, termed "Form 2" for the sake of identification, was less well defined. Without intending to be bound, Form 2 is thought to be a channel entity which is able to incorporate a range of solvents. While broadly similar and clearly related, solid state characterizations such as XRPD and others may vary for products termed "Form 2" depending on the solvent composition.

WO02/30904A1 Example 5 relating to a preparation of rilapladib does not describe the resulting crystalline form and in particular does not describe the new crystal form according to the present invention. The sample prepared in accordance with Example 5 has been found by XRPD and

Raman spectroscopy to comprise Form 1 and Form 2 rilapladib, with no evidence within detection limits of the novel form according to the present invention.

In the course of several experiments, it has now been unexpectedly discovered that rilapladib can be prepared as a new and advantageous crystalline form which for the sake of
5 identification is termed herein as "Form 3".

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

As one aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib
10 characterized by an X-ray powder diffraction ("XRPD") pattern substantially in accordance with Figure 1.

In another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by an XRPD pattern comprising diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, and 14.3 degrees.

15 As another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by an XRPD pattern comprising diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, and 22.1 degrees.

As another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib
20 characterized by a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

As another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, and 3075 cm⁻¹.

As another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib
25 characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808, and 103 cm⁻¹.

As a another aspect, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467,
30 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, and 3075 cm⁻¹.

In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by a melting point of from about 165°C to about 185°C, e.g., from about 170°C to about 180°C.

In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by infrared (IR) absorption spectrum (e.g., attenuated total reflectance infrared or "ATR-IR") substantially in accordance with Figure 7.

As another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib
5 characterized by an IR (e.g. ATR-IR) absorption spectrum, comprising peaks at least at about wavenumber 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, and 693.

In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib
10 characterized by one or more of (i.e. , at least one of) the aforementioned XRPD patterns and one or more of the aforementioned Raman spectra.

In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by one or more of the aforementioned XRPD patterns, one or more of the aforementioned Raman spectra, and one or more of the aforementioned melting points.

15 In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by one or more of the aforementioned XRPD patterns, one or more of the aforementioned Raman spectra, one or more of the aforementioned melting points, and one or more of the aforementioned IR spectra.

In another aspect, the present invention provides a form of crystalline rilapladib
20 characterized by at least two properties, selected from an XRPD pattern, a Raman spectrum, a melting point, and an IR spectrum, wherein those properties are as defined according to any one of the aforementioned embodiments.

As another aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising one or more of the above mentioned crystalline forms of rilapladib, referred to herein
25 as Form 3, and one or more pharmaceutically acceptable carriers. In some embodiments, the pharmaceutical composition further comprises another form of rilapladib.

In other aspects, the present invention provides: a method for the treatment of a disease or disorder mediated by Lp-PLA₂ in a subject (e.g. a mammal, e.g. a human) comprising administering to the subject an effective amount of rilapladib Form 3; rilapladib Form 3 for use in
30 therapy; and the use of rilapladib Form 3 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder mediated by Lp-PLA₂.

As another aspect, the present invention provides a process for preparing rilapladib Form 3.

Other aspects of the invention will be apparent in light of the present disclosure.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1. an example of an XRPD pattern of rilapladib Form 3 according to the present invention.

5

Figure 2. an example of a Raman spectrum of rilapladib Form 3 according to the present invention.

Figure 3. Comparative - an example of an XRPD pattern of rilapladib Form 1.

10

Figure 4. Comparative - an example of a Raman spectrum of rilapladib Form 1.

Figure 5. Comparative - an example of an XRPD pattern of rilapladib Form 2.

15

Figure 6. Comparative - an example of a Raman spectrum of rilapladib Form 2.

Figure 7. an example of an ATR-IR absorption spectrum of rilapladib Form 3 according to the present invention.

20

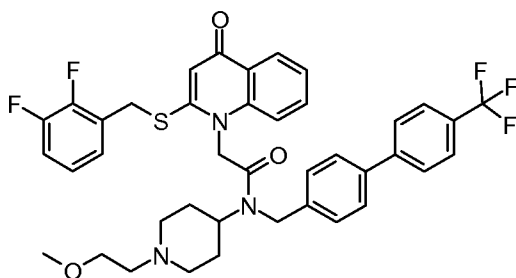
Figure 8. Comparative – an example of an ATR-IR absorption spectrum of rilapladib Form 1.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

All published documents cited herein are hereby incorporated herein by reference in their entirety.

25

The compound *N*-[1-(2-methoxyethyl)-piperidin-4-yl]-2-[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4*H* quinolin-1-yl]-*N*-(4'-trifluoromethylbiphenyl-4-ylmethyl)acetamide



and methods of making and using it are disclosed, for example, in PCT publication WO02/30904. The compound is alternatively known as 2-[2-[(2,3-difluorophenyl)methylsulfanyl]-4-oxoquinolin-1-yl]-N-[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]-N-[[4-[4-

5 (trifluoromethyl)phenyl]phenyl]methyl]acetamide (IUPAC name) and as rilapladib (USAN name).

The present invention provides a novel crystalline form of rilapladib, "Form 3", exhibiting one or more advantageous pharmaceutical properties or other advantages over other forms of rilapladib (e.g., Form 1). For example, rilapladib Form 3 is more thermodynamically stable than Form 1 and Form 2. Therefore, rilapladib Form 3 is more suitable for scale-up and large-scale
10 manufacture associated with pharmaceutical products and reduces the risk of conversion to another form during manufacture, storage or use. In addition to having good stability, rilapladib Form 3 can be obtained in good yield and with reduced energy usage. Rilapladib Form 3 also exhibits very good chemical stability.

Forms of rilapladib, including Form 3 of the present invention, may be characterized and
15 differentiated using a number of conventional analytical techniques, including but not limited to X-ray powder diffraction (XRPD) patterns, Raman spectra, Infrared (IR) absorption spectra, and melting point.

In one embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by an X-ray powder diffraction ("XRPD") pattern substantially in accordance with
20 Figure 1.

In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by an XRPD pattern comprising diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, and 14.3 degrees (in some embodiments, ± 0.1 degrees with respect to each of the foregoing particular peaks).

25 In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by an XRPD pattern comprising diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, and 22.1 degrees (in some embodiments, ± 0.1 degrees with respect to each of the foregoing particular peaks).

30 In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum substantially in accordance with Figure 2.

In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 103, 276, 752,

1155, 1336, 1623, and 3075 cm⁻¹ (in some embodiments, ± 1 cm⁻¹ with respect to each of the foregoing particular peaks).

In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising significant peaks at least at positions of about
5 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808, and 103 cm⁻¹ (in some embodiments, ± 1 cm⁻¹ with respect to each of the foregoing particular peaks).

In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467,
10 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, and 3075 cm⁻¹ (in some embodiments, ± 1 cm⁻¹ with respect to each of the foregoing particular peaks).

In another embodiment, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by one or more of (i.e., at least one of) the aforementioned XRPD patterns and one or more of the aforementioned Raman spectra.

15 In another embodiment, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by a melting point of from about 165°C to about 185°C, e.g., about 168 to about 182°C, e.g., from about 170°C to about 180°C.

In some embodiments, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by one or more of the aforementioned XRPD patterns, one or more of the
20 aforementioned Raman spectra, and one or more of the aforementioned melting points.

In another embodiment, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by infrared (IR) absorption spectrum (e.g. ATR-IR) substantially in accordance with Figure 7.

As another embodiment, the present invention provides a form of crystalline rilapladib
25 characterized by an IR (e.g. ATR-IR) absorption spectrum, comprising significant peaks at least at about wavenumber 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, and 693 (in some embodiments, ± 1 wavenumber with respect to each of the foregoing particular wavenumbers).

30 In some embodiments, the present invention provides a form of crystalline rilapladib characterized by one or more of the aforementioned XRPD patterns, one or more of the aforementioned Raman spectra, one or more of the aforementioned melting points, and one or more of the aforementioned IR absorption spectra.

As used herein, "Form 3 rilapladib" or "rilapladib Form 3" refers to crystalline rilapladib characterized by at least one of the aforementioned XRPD patterns and/or at least one of the aforementioned Raman spectra and/or at least one of the aforementioned melting points and/or at least one of the aforementioned Infrared spectra.

5 In some embodiments, the Form 3 rilapladib is characterized by at least two properties selected from an XRPD pattern, a Raman spectrum, a melting point, and an IR absorption spectrum, wherein those properties are as defined according to any one of the aforementioned embodiments.

10 The X-ray powder diffraction pattern of forms of rilapladib, including Form 3, can be determined using conventional techniques and equipment known to those skilled in the art of analytical chemistry and physical characterization. In some embodiments, such as used for generating Figures 1, 3 and 5, the XRPD pattern is obtained with a diffractometer equipped with a diffracted beam graphite monochromator using copper K α X-radiation.

15 The diffraction patterns of Figures 1, 3 and 5 were obtained with a Bruker D8 Advance X-Ray powder diffractometer configured with a Cu anode (40 kV, 40 mA), variable divergence slit, primary and secondary Soller slits, and a position sensitive detector. Data were acquired over the range 2 - 35 degrees 2-theta using a step size of 0.0145 degrees 2-theta (time per step: 1 s). Samples (lightly ground) were packed into top-filled cups that were rotated during data acquisition. In Figures 1, 3 and 5, 2-Theta angles in degrees (x-axis) is plotted against peak
20 intensity in terms of the count rate per seconds (y-axis).

It is well known and understood to those skilled in the art that the apparatus employed, humidity, temperature, orientation of the powder crystals, and other parameters involved in obtaining an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern may cause some variability in the appearance, intensities, and positions of the lines in the diffraction pattern. An XRPD pattern
25 that is "substantially in accordance" with that of a Figure provided herein (e.g., Figure 1) is an XRPD pattern that would be considered by one skilled in the art to represent a compound possessing the same crystal form as the compound that provided the XRPD pattern of that Figure (e.g., Figure 1). That is, the XRPD pattern may be identical to that of the Figure (e.g., Figure 1), or more likely it may be somewhat different. Such an XRPD pattern may not necessarily show each
30 of the lines of the diffraction patterns presented herein, and/or may show a slight change in appearance, intensity, or a shift in position of said lines resulting from differences in the conditions involved in obtaining the data. A person skilled in the art is capable of determining if a sample of a crystalline compound has the same form as, or a different form from, a form disclosed herein by comparison of their XRPD patterns. For example, one skilled in the art can

overlay an XRPD pattern of a sample of rilapladib with Figure 1 and, using expertise and knowledge in the art, readily determine whether the XRPD pattern of the sample is substantially in accordance with the XRPD pattern of Figure 1 and rilapladib Form 3. If the XRPD pattern is substantially in accordance with Figure 1, the sample form can be readily and accurately identified as having the same form as rilapladib Form 3. Similarly, a person skilled in the art is capable of determining if a given diffraction angle (expressed in $^{\circ}2\theta$) obtained from an XRPD pattern is at about the same position as a value presented herein. The same technique may be employed using Figures 3 and 5 to determine whether a particular sample is rilapladib Form 1 or rilapladib Form 2 respectively.

One skilled in the art can readily determine the lattice spacings for an XRPD pattern from the diffraction angles and the source of radiation by derivation methods known in the art.

The Raman spectrum of forms of rilapladib, including rilapladib Form 3, can be determined using conventional equipment and techniques known to those skilled in the art of analytical chemistry and physical characterization. In some embodiments, such as used for generating Figures 2, 4 and 6, the spectrum is obtained using a FT-Raman spectrometer at 4 cm^{-1} resolution.

The Raman spectra of Figures 2, 4 and 6 were obtained using a Nicolet 960 E.S.P. FT-Raman spectrometer. Data were acquired at 4 cm^{-1} resolution. Laser excitation was at 1064 nm (as is inherent by the use of an FT-Raman spectrometer) with a power of 400 mW . The number of sample scans was 600, using an InGaAs detector and a CaF_2 beamsplitter. Sample was prepared by placing the solid sample as received into a glass NMR tube. The sample was rotated during the measurement. Raman shift in cm^{-1} (x-axis) is plotted against Raman intensity (y-axis).

The power (mW) and minimum number of scans accumulation may be adjusted within conventional knowledge to provide a spectrum of similar quality to that provided in Figures 2, 4 or 6. For example, if a higher power is employed, a lower number of minimum scans accumulation may be required to achieve a spectrum of similar quality to that reported in the Figures. Similarly, if a lower power is employed, a higher number of minimum scans accumulation may be required to obtain a spectrum of similar quality. In some embodiments, the spectrum will be obtained using a power of 400 mW and a minimum of 600 scans accumulation (e.g., 1200 scans).

The choice of detector is not believed to be critical to obtaining a spectrum suitable for comparison with that provided in Figure 2, 4 or 6. As is known to those skilled in the art, a different detector will likely affect the intensity of the peaks. However, peak positions should

remain relatively the same. In some embodiments, the spectrum will be obtained using an InGaAs detector.

Slight variations in observed peaks are expected based upon the specific spectrometer employed and acquisition parameters used. However, this variation should be no more than ± 1 wavenumber.

A Raman spectrum that is "substantially in accordance" with that of a Figure provided herein (e.g., Figure 2) is a Raman spectrum that would be considered by one skilled in the art to represent a compound possessing the same crystal form as the compound that provided the Raman spectrum of that Figure (e.g., Figure 2). That is, the Raman spectrum may be identical to that of the Figure (e.g., Figure 2), or more likely it may be somewhat different. Such a Raman spectrum may not necessarily show each of the lines of the diffraction patterns presented herein, and/or may show a slight change in appearance, intensity, or a shift in position of said lines resulting from differences in the conditions involved in obtaining the data. A person skilled in the art is capable of determining if a sample of a crystalline compound has the same form as, or a different form from, a form disclosed herein by comparison of their Raman spectra. For example, one skilled in the art can overlay a Raman spectrum of a sample of rilapladib with Figure 2 and, using expertise and knowledge in the art, readily determine whether the Raman spectrum of the sample is substantially in accordance with the Raman spectrum of Figure 2 and rilapladib Form 3. If the Raman spectrum is substantially in accordance with Figure 2, the sample form can be readily and accurately identified as having the same form as rilapladib Form 3. Similarly, a person skilled in the art is capable of determining if a given peak obtained from a Raman spectrum is at about the same position as a value presented herein.

Since some margin of error is possible in the marking of peak positions, the preferred method of determining whether an unknown form of rilapladib is rilapladib Form 3 is to overlay the Raman spectrum of the sample with the Raman spectrum of Figure 2. One skilled in the art can overlay a Raman spectrum of an unknown sample of rilapladib, obtained using the methods described herein, over Figure 2 and, using expertise and knowledge in the art, readily determine whether the Raman spectrum of the unknown sample is substantially in accordance with Figure 2 and therefore of the same form as rilapladib Form 3. The same technique may be employed using Figures 4 and 6 to determine whether a particular sample is rilapladib Form 1 or rilapladib Form 2 respectively.

Melting points are determined by conventional methods such as capillary tube and may exhibit a range over which complete melting occurs, or in the case of a single number, a melt point of that temperature, ± 1 degree.

It has been found that the melting point of rilapladib Form 3 is significantly higher than that of rilapladib Form 1. In some embodiments, Form 3 rilapladib is characterized by a capillary melting point in the range of from about 165°C to about 185°C, e.g., about 168°C to about 182°C, e.g., from about 170°C to about 180°C, e.g. about 175°C. A melting point in this range is
5 indicative of the presence of Form 3. In contrast, Form 1 provides a capillary tube melting point in the range of about 110°C to about 125°C depending on the sample purity (particularly in the range of about 110°C to about 120°C, e.g. about 116°C to about 118°C). Form 2 tends to provide a similar (capillary tube) melting point range of about 110°C to about 125°C.

DSC (differential scanning calorimetry) methods such as are known in the art may also be
10 used to determine a phase or form change (e.g. melting) upon controlled heating. Some examples herein report the temperature(s) of the onset of endothermic activity by DSC. For example, depending e.g., on sample purity, Form 3 may have a DSC onset melt in the range of about 170°C to about 175°C. In contrast, Forms 1 and 2 tend to have at least one DSC endotherm onset which is significantly lower than Form 3 (e.g., in the range of about 100 to about
15 120°C).

Those skilled in the art will appreciate that depending on the composition of a particular sample, a material may exhibit a different melt point or endotherm onset, for instance a higher melt point/onset or multiple melt points/onsets including a higher melt point/onset. One or more other solid state characterization methods, such as those disclosed herein, may be used to
20 determine the form(s) present.

The IR spectrum of forms of rilapladib, e.g., rilapladib Form 3, can be determined using conventional equipment and techniques known to those skilled in the art of analytical chemistry and physical characterization. The IR spectra of Figures 7 and 8 were obtained by attenuated total reflectance (ATR) infrared spectroscopy in accordance with USP, General Chapter <197>, Ph.Eur. 2.2.23, and JP General Test 2.25 recording the spectrum from approximately 4000 cm⁻¹ to 650 cm⁻¹. The wavenumber in cm⁻¹ (x-axis) is plotted against percent transmittance (y-axis).
25

More specifically, the IR spectra of Figures 7 and 8 were obtained using a PerkinElmer Spectrum One equipped with the PerkinElmer Universal Attenuated Total Reflectance (ATR) pod fitted with the Diamond/Zinc Selenide composite single bounce ATR (DATR) crystal. The data
30 were acquired at 2 cm⁻¹ resolution and 16 scans were acquired. The sample was prepared by crushing it as received using the ATR accessory.

Slight variations in observed IR peaks are expected based upon the specific spectrometer employed and acquisition parameters used. However, this variation should be no more than ± 1 wavenumber.

An IR spectrum that is “substantially in accordance” with that of a Figure provided herein (e.g., Figure 7) is an IR spectrum that would be considered by one skilled in the art to represent a compound possessing the same crystal form as the compound that provided the IR spectrum of that Figure (e.g., Figure 7). That is, the IR spectrum may be identical to that of the Figure (e.g., Figure 7), or more likely it may be somewhat different. A person skilled in the art is capable of determining if a sample of a crystalline compound has the same form as, or a different form from, a form disclosed herein by comparison of their IR spectra. For example, one skilled in the art can overlay an IR spectrum of a sample of rilapladib with Figure 7 and, using expertise and knowledge in the art, readily determine whether the IR spectrum of the sample is substantially in accordance with the IR spectrum of Figure 7 and rilapladib Form 3. If the IR spectrum is substantially in accordance with Figure 7, the sample form can be readily and accurately identified as having the same form as rilapladib Form 3. Similarly, a person skilled in the art is capable of determining if a given peak obtained from a IR spectrum is at about the same position as a value presented herein. The same technique may be employed using Figure 8 to determine whether a particular sample is rilapladib Form 1.

Since some margin of error is possible in the marking of peak positions, the preferred method of determining whether an unknown form of rilapladib is rilapladib Form 3 is to overlay the IR spectrum of the sample with the IR spectrum of Figure 7. One skilled in the art can overlay an IR spectrum of an unknown sample of rilapladib, obtained using the methods described herein, over Figure 7 and, using expertise and knowledge in the art, readily determine whether the IR spectrum of the unknown sample is substantially in accordance with Figure 7 and therefore of the same form as rilapladib Form 3. The same technique may be employed using Figure 8 to determine whether a particular sample is rilapladib Form 1.

In some embodiments, the rilapladib Form 3 has a water of hydration content of not more than 3% by weight (w/w), in more particular embodiments not more than 2% w/w, 1.5% w/w, 1% w/w, 0.7% w/w, or not more than 0.5% w/w. As used herein, “anhydrous” refers to a water of hydration content of $\leq 0.5\%$ w/w. The water of hydration content may be measured by the Karl Fischer method which is well known in the art and is described, for example, in the 1990 US Pharmacopoeia at pages 1619-1621, and the European Pharmacopoeia, second edition (1992) part 2, sixteenth fascicule at v. 3.5-6.1.

In some embodiments, Form 3 is nonhygroscopic.

In some embodiments, the rilapladib Form 3 is substantially pure. As used herein, the term “substantially pure”, when used in reference to a solid state form (such as a polymorph or polyamorph) of rilapladib, refers to the solid state form (e.g. Form 3) which is at least 90% by

weight pure. This means that the form of rilapladib contains less than 10% by weight of any other compound and, in particular, contains less than 10% by weight of any other form of rilapladib. In particular embodiments, substantially pure refers to a solid state form which is at least 95% pure, at least 97% pure, or at least 99% pure by weight. This means that the form of rilapladib contains less than 5%, 3%, or 1% by weight respectively of any other compound and, in particular, contains less than 5%, 3%, or 1% by weight respectively of any other form of rilapladib. Substantial purity can be determined using conventional methods such as are known in the art, e.g. High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and methods such as disclosed herein for identifying forms in a mixture of crystal forms.

In some embodiments, the rilapladib Form 3 comprises $\leq 1\%$ by weight solvent(s). Percent solvent can be readily determined using conventional methods such as are known in the art, e.g. Gas Chromatography. Thermogravimetric analysis by methods such as known in the art may also be used to determine the solvent or water content of a material, by providing percent weight loss on heating.

In some embodiments, the rilapladib Form 3 is characterized by the following properties: an IR spectrum substantially in accordance with Figure 7; a substantial purity of ≥ 97 weight % (by HPLC on water and solvent free basis); a total solvent content of ≤ 1 weight %; and a water of hydration content of ≤ 0.5 weight %. In particular embodiments, such rilapladib Form 3 is further characterized by having an XRPD pattern substantially in accordance with Figure 1 and/or a melting point of about 175°C (e.g. by Differential Scanning Calorimetry or "DSC").

The present invention includes Form 3 rilapladib both in substantially pure form and in admixture with one or more other forms of rilapladib (including, e.g., a mixture comprising more than 10 weight % total of one or more other forms). Other forms of rilapladib include one or more other polymorphs, including but not limited to Form 1, and/or one or more solvates including but not limited to hydrates. As will be recognized by those skilled in the art, polymorphs may be essentially anhydrous or be solvated (e.g., hydrated).

Admixtures of Form 3 rilapladib with another form(s) of rilapladib may result in the masking or absence of one or more of the foregoing X-ray powder diffraction peaks, Raman spectrum peaks, and IR peaks disclosed herein for Form 3 rilapladib. Methods are known in the art for analyzing such admixtures of forms in order to provide for the accurate identification of the presence or absence of a particular form in the admixture. Suitable methods for the identification and/or quantitation of the particular forms in a mixture are well known in the art, e.g., IR, Raman, SSNMR, Near IR (NIR), XRPD and ATR-IR. Admixtures may also result in multiple melt points; presence of a melt point $\geq 165^{\circ}\text{C}$ is indicative of the presence of Form 3.

Processes for preparing rilapladib Form 3 of the invention are also within the ambit of this invention.

In some embodiments, a process for preparing rilapladib Form 3 comprises:

- (a) forming a mixture of rilapladib in a solvent,
- 5 (b) crystallizing rilapladib from the mixture, where the crystallized material comprises Form 3 rilapladib, and
- (c) isolating the crystallized rilapladib comprising Form 3 rilapladib.

In some embodiments, the process further comprises seeding the mixture of rilapladib and solvent with rilapladib Form 3.

- 10 In some embodiments, the process further comprises the step of drying the isolated rilapladib comprising Form 3 rilapladib.

- In step (a), forming a mixture of rilapladib and solvent, in some embodiments the rilapladib is a form other than Form 3, e.g., Form 1 rilapladib. In some embodiments, the rilapladib is Form 3 (for example, in a recrystallization of Form 3 previously prepared, including
15 from another form such as Form 1).

Suitable solvents include acetonitrile, THF(tetrahydrofuran), ethyl acetate, toluene, heptane, acetone, aqueous ethanol, MIBK, DiMAC, and mixtures thereof. In some particular embodiments, the solvent is or comprises MIBK or a mixture of MIBK and DiMAC.

- In some embodiments, the solvent is 1,4-dioxane, 1-butanol, 1-propanol, acetone,
20 acetone:water (1%), acetone:water (50%), cyclohexane, cyclohexanone, DEGDM (diethylene glycol), dimethylether, dimethyl carbonate, dioxane:water (1%), DMA (dimethyl acetamide), DMSO, EtOAc (ethyl acetate), EtOAc:cyclohexane (1:2), EtOAc:toluene (1:2), heptane, IPA (isopropyl alcohol), IPA:iPrOAc (1:2), IPA:water (1%), isopropyl ether (IPE), isopropyl acetate (iPrOAc), MeCN (acetonitrile), MeCN:water (1%), MEK (methyl ethyl ketone), MeOAc (methyl
25 acetate), MeOH (methanol), MeOH:water (1%), MeOH:water (20%), MeOH:water (50%), MIBK, MIBK saturated with water, MIBK:DMA (8:1), NMP (methyl pyrrolidone), PEG(polyethylene glycol) 400, TBME (t-butyl methyl ether), THF:Water (1%), toluene, water or a combination thereof.

In some embodiments, the rilapladib is dissolved in the solvent. In other embodiments, the rilapladib/solvent mixture is a slurry.

- 30 The solvent and/or mixture may be heated, e.g., to facilitate dissolution. In some embodiments, the solvent and/or mixture are at ambient temperature, e.g., about 25°C. In other embodiments, the solvent and/or mixture are cooled, e.g., to facilitate crystallization, e.g. to a temperature below ambient.

Step (b) of crystallizing rilapladib from the mixture may optionally comprise cooling the mixture, e.g., cooling from above ambient temperature, or cooling from ambient temperature.

The process may involve heating and/or cooling, or temperature cycling of the solvent and/or mixture such as known in the art of crystallization and recrystallization. In various
5 embodiments, Form 3 is recrystallized from one or more of the above mentioned solvents by preparing a slurry of rilapladib Form 3 in the solvent and temperature cycling, e.g., from about 0°C to about 40°C or 50°C, e.g., for about 2-3 days (for instance 48-60 hours).

In some embodiments, the crystallization step is carried out over a period of at least about 12 hours, particularly e.g., at least about 15, 24, 48, 60, or 72 hours (including about 12,
10 15, 24, 48, 60 and 72 hours).

Step (c) of isolating the crystallized rilapladib may be accomplished by conventional methods such as filtration.

Drying of the isolated material may be accomplished by conventional methods, such as vacuum drying with or without heat.

15 The present invention encompasses combinations of the aforementioned process embodiments.

Rilapladib is an inhibitor of the enzyme lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and as such is expected to be of use in therapy. Therefore, in one aspect the present invention provides a method of inhibiting Lp-PLA₂ in a subject in need thereof, comprising
20 administering to the subject an effective amount of rilapladib Form 3. Therefore, in a further aspect the present invention provides rilapladib Form 3 for use in therapy. Diseases or disorders for which rilapladib Form 3 may be used include those disclosed in WO02/30904A1, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435 or in US Patent Application Publication Nos. US 2008/0279846 (published Nov 13, 2008), US2010/0239565 (published Sep 23, 2010), or US2008/0280829 (published Nov 13, 2008), all
25 incorporated herein by reference in their entirety. In some embodiments, rilapladib Form 3 is used for treating a disease or disorder selected from atherosclerosis, diabetes, hypertension, angina pectoris, rheumatoid arthritis, stroke, inflammatory conditions of the brain such as Alzheimer's Disease, myocardial infarction, ischaemia, reperfusion injury, sepsis, acute inflammation, chronic
30 inflammation, psoriasis, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular dementia, multiple sclerosis, and skin ulcers.

The invention accordingly includes a method for treating a disorder or disease which is mediated by Lp-PLA₂ in a subject in need thereof comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of rilapladib Form 3 or a composition thereof.

In some embodiments, the disorder or disease which is mediated by Lp-PLA₂ is selected from atherosclerosis, diabetes, hypertension, angina pectoris, rheumatoid arthritis, stroke, inflammatory conditions of the brain such as Alzheimer's Disease, myocardial infarction, ischaemia, reperfusion injury, sepsis, acute inflammation, chronic inflammation, psoriasis, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular dementia, multiple sclerosis, and skin ulcers. In particular embodiments, the disorder or disease is Alzheimer's Disease.

In some embodiments of the administration methods herein, the subject is a mammal, e.g. a human.

Administration methods include administering an effective amount of rilapladib Form 3 (including as a pharmaceutical composition comprising rilapladib Form 3) at different times during the course of therapy. The rilapladib Form 3 may be administered in a combination therapy with one or more other pharmaceutical active agents as separate administration of the pharmaceutical active agents and/or administration with at least one other pharmaceutical active agent as a combination dosage form. The methods of the invention include all known therapeutic treatment regimens.

As used herein, "treatment", "treating" and the like includes prophylaxis and refers to ameliorating or alleviating the specified condition, eliminating or reducing one or more symptoms of the condition, slowing or eliminating the onset or progression of the condition, and preventing or delaying the reoccurrence of the condition in a previously afflicted or diagnosed subject. Prophylaxis (prevention or delay of condition onset) is typically accomplished by administering a drug in the same or similar manner as one would to a subject with the developed disease or condition.

"Effective amount" means that amount of drug substance (i.e. rilapladib Form 3, optionally in combination with other pharmaceutical agents including other forms of rilapladib) that elicits the desired biological or medical response in a subject that is being sought, for instance, by a researcher or clinician. Such response includes alleviation of the symptoms of the condition being treated, ameliorating or alleviating the specified condition, eliminating or reducing one or more symptoms of the condition, slowing or eliminating the onset or progression of the condition, preventing or delaying the reoccurrence of the condition in a previously afflicted or diagnosed subject, and/or preventing or delaying onset of the condition being treated.

An embodiment of the invention includes administering rilapladib Form 3 or a pharmaceutical composition containing the same in a combination therapy.

An embodiment of the invention includes administering rilapladib Form 3 or a pharmaceutical composition containing the same in a combination therapy with one or more additional pharmaceutical agents for the treatment of the above-mentioned diseases or disorders. Such additional agents include any of the agents described herein.

Some embodiments of the invention include administering rilapladib Form 3 or a pharmaceutical composition containing the same in a combination therapy with one or more additional agents selected from an anti-hyperlipidaemic, anti-atherosclerotic, anti-diabetic, anti-anginal, anti-inflammatory, or anti-hypertension agent or an agent for lowering Lp(a). Examples of the foregoing include cholesterol synthesis inhibitors such as statins, anti-oxidants such as probucol, insulin sensitizers, calcium channel antagonists, anti-inflammatory drugs such as NSAIDs, and Lp-PLA₂ inhibitors. Examples of agents for lowering Lp(a) include the aminophosphonates described in WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 and WO 98/28312 (Symphar SA and SmithKline Beecham). Statins include atorvastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, fluvastatin, lovastatin and rosuvastatin. Examples of anti-diabetic agents and insulin sensitizers PPARgamma activators, e.g., GI262570 (GlaxoSmithKline), and the glitazone class of compounds such as rosiglitazone (AVANDIA, GlaxoSmithKline), troglitazone and pioglitazone. Examples of Lp-PLA₂ inhibitors include those disclosed in the above-mentioned WO02/30904, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 and US2008/0280829; other additional agents that may be used in combination therapy with rilapladib Form 3 are any of the agents disclosed in any of these publications for combined use with the Lp-PLA₂ inhibitor.

Some embodiments of the invention include administering rilapladib Form 3 or a pharmaceutical composition containing the same in a combination therapy with one or more additional agents for the treatment of Alzheimer's disease including agents selected from acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof. Particular examples of such agents include tacrine, donepezil (e.g., ARICEPT), rivastigmine (e.g., EXELON and EXELON PATCH), galantamine (e.g., RAZADYNE), and memantine (e.g., AKATINOL, AXURA, EBIXA/ABIXA, MEMOX and NAMENDA).

Some embodiments of the invention include administering rilapladib Form 3 or a pharmaceutical composition containing the same in a combination therapy with one or more other forms of rilapladib, for any of the uses of rilapladib Form 3 disclosed herein.

Combination therapy includes co-administration of rilapladib Form 3 and said other pharmaceutical agent, sequential administration of rilapladib Form 3 and the other pharmaceutical agent, administration of a composition containing rilapladib Form 3 and the other pharmaceutical agent, or simultaneous administration of separate compositions containing
5 rilapladib Form 3 and the other pharmaceutical agent.

When combined in the same formulation it will be appreciated that the two (or more) pharmaceutical compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation and may be formulated together for administration. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, in such a manner as
10 is known for such compounds in the art.

When Form 3 rilapladib is used in combination with a second therapeutic agent, the dose of each compound may differ from that when the compounds are used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

The invention includes the use of rilapladib Form 3 for the preparation of a
15 pharmaceutical composition for treating the aforementioned diseases or disorders in a subject in need thereof, wherein the composition comprises rilapladib Form 3 and a pharmaceutically acceptable carrier (e.g., as a mixture).

The invention further includes the use of rilapladib Form 3 as an active therapeutic substance, in particular in the treatment of one or more of the aforementioned diseases or
20 disorders.

In another aspect, the invention includes the use of rilapladib Form 3 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of one or more of the aforementioned diseases or disorders.

The rilapladib Form 3 (including as a pharmaceutical composition thereof) may be
25 administered by ocular, oral, nasal, transdermal, topical with or without occlusion, intravenous (both bolus and infusion), or injection (intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly, intratumorally, or parenterally) routes.

“Pharmaceutically acceptable carrier” means any one or more compounds and/or compositions that are of sufficient purity and quality for use in the formulation of drug substance that, when appropriately administered to a human, do not produce an adverse reaction, and
30 that are used as a vehicle for a drug substance (e.g., rilapladib Form 3).

The invention further includes the process for making the pharmaceutical composition comprising combining (e.g., mixing) rilapladib Form 3 and a pharmaceutically acceptable carrier; and includes those pharmaceutical compositions resulting from such a process, which process

includes conventional pharmaceutical techniques. For example, rilapladib Form 3 may be nanomilled prior to formulation. Rilapladib Form 3 may also be prepared by grinding, micronizing or other particle size reduction methods known in the art. Such methods include, but are not limited to, those described in U.S. Pat. Nos. 4,826,689, 5,145,684, 5,298,262, 5,302,401, 5,336,507, 5,340,564, 5,346,702, 5,352,459, 5,354,560, 5,384,124, 5,429,824, 5,503,723, 5,510,118, 5,518,187, 5,518,738, 5,534,270, 5,536,508, 5,552,160, 5,560,931, 5,560,932, 5,565,188, 5,569,448, 5,571,536, 5,573,783, 5,580,579, 5,585,108, 5,587,143, 5,591,456, 5,622,938, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,919, 5,747,001, PCT applications WO 93/25190, WO 96/24336, and WO 98/35666, each of which is incorporated herein by reference. The pharmaceutical compositions of the invention may be prepared using techniques and methods known to those skilled in the art. Some of the methods commonly used in the art are described in Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), the entire teachings of which are incorporated herein by reference. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include the carriers and compositions disclosed in the above-mentioned WO02/30904A1, WO2008/141176, WO08/140449, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 and US2008/0280829.

The pharmaceutical compositions of the invention include ocular, oral, nasal, transdermal, topical with or without occlusion, intravenous (both bolus and infusion), and injection (intraperitoneally, subcutaneously, intramuscularly, intratumorally, or parenterally). The composition may be in a dosage unit such as a tablet, pill, capsule, powder, granule, liposome, ion exchange resin, sterile ocular solution, or ocular delivery device (such as a contact lens and the like facilitating immediate release, timed release, or sustained release), parenteral solution or suspension, metered aerosol or liquid spray, drop, ampoule, auto-injector device, suppository, or a topical solution, ointment, transdermal patch or other transdermal vehicle; for administration ocularly, orally, intranasally, sublingually, parenterally, topically, rectally, or by inhalation or insufflation.

Compositions of the invention suitable for oral administration include solid forms such as pills, tablets, caplets, capsules (each including immediate release, timed release, and sustained release formulations), granules and powders; and, liquid forms such as solutions, syrups, elixirs, emulsions, and suspensions. Forms useful for ocular administration include sterile solutions or ocular delivery devices. Forms useful for parenteral administration include sterile solutions, emulsions, and suspensions.

The dosage form containing the pharmaceutical composition of the invention contains an effective amount of the drug substance (rilapladib Form 3 and optionally, one or more other pharmaceutical active agents, for instance as described herein) necessary to provide a therapeutic and/or prophylactic effect.

5 In some embodiments, the composition which is administered is in unit dose form such as a tablet or capsule. Each dosage unit for oral administration may contain, e.g., from about 1 to about 500 mg (e.g., about 250 mg)(and for parenteral administration from about 0.1 to about 25 mg) of rilapladib Form 3. The daily dosage regimen for an adult patient may be, for example, an oral dose of between about 1 mg and about 1000 mg, e.g., an oral dose of between about 1 mg and about 500 mg, e.g., about 250 mg, or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between about 0.1 mg and about 100 mg, e.g. of between about 0.1 mg and about 25 mg, of rilapladib Form 3, the compound being administered 1 to 4 times per day. Suitably the compound will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more. It will be understood that in the foregoing dosages, "about" includes the specifically mentioned dosages.

Dosages will vary depending on factors associated with the particular patient being treated (e.g. age, weight, diet, and time of administration), the severity of the condition being treated, the compound(s) being employed, the mode of administration, and the strength of the preparation.

20 An oral composition is preferably formulated with a pharmaceutically acceptable carrier as a homogeneous composition, wherein the drug substance (rilapladib Form 3 and any optional other pharmaceutical active agent) is dispersed evenly throughout the mixture, which may be readily subdivided into dosage units containing equal amounts of the drug substance. The pharmaceutically acceptable carrier may include one or more compounds known in the art for oral pharmaceutical dosage forms, including for example starch, sugar (e.g., natural sugars, e.g. glucose and beta-lactose), corn sweeteners, diluents (e.g., water), granulating agents, lubricants, glidants, binding agents, disintegrating agents, gelatin, methyl cellulose, agar, bentonite, excipients (e.g., water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and syrup), conventional tableting ingredients (e.g., corn starch, lactose, sucrose, sorbitol, talc, stearic acid, magnesium stearate, dicalcium phosphate, and any of a variety of gums including natural and synthetic gums (e.g. acacia and tragacanth).

Tablets and capsules represent an advantageous oral dosage unit form. Tablets may be sugarcoated or film-coated using standard techniques. Tablets may also be coated or otherwise compounded to provide a prolonged, control-release therapeutic effect. The dosage form may

comprise an inner dosage and an outer dosage component, wherein the outer component is in the form of an envelope over the inner component. The two components may further be separated by a layer which resists disintegration in the stomach (such as an enteric layer) and permits the inner component to pass intact into the duodenum or a layer which delays or
5 sustains release. A variety of enteric and non-enteric layer or coating materials (such as polymeric acids, shellacs, acetyl alcohol, and cellulose acetate or combinations thereof) may be used.

In some embodiments the oral dosage form is a tablet. Appropriate additives in such a tablet may comprise diluents (also known to the person skilled in the art as fillers) such as
10 microcrystalline cellulose, mannitol, lactose (e.g. anhydrous lactose, lactose monohydrate, and mixtures thereof), calcium carbonate, magnesium carbonate, dicalcium phosphate or mixtures thereof; binders such as hydroxypropylmethylcellulose (also known as hypromellose), hydroxypropyl-cellulose, polyvinylpyrrolidone, pre-gelatinised starch or gum acacia or mixtures thereof; disintegrants such as microcrystalline cellulose (e.g. as both a diluent and disintegrant),
15 cross-linked polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium or mixtures thereof; lubricants, such as magnesium stearate or stearic acid, glidants or flow aids, such as colloidal silica, talc or starch, and stabilisers such as poloxamer, desiccating amorphous silica, colouring agents, flavours etc. In some embodiments, the tablet comprises a diluent, binder, lubricant, and a disintegrant, for instance lactose as diluent, a binder (for instance,
20 hydroxypropylmethylcellulose), magnesium stearate as lubricant, croscarmellose sodium as disintegrant, and microcrystalline cellulose as diluent and/or disintegrant. The tablet may be optionally coated, e.g. with a one or more film, seal or enteric coats.

The diluent may be present in a range of 10 – 80% by weight of the tablet core. The lubricant may be present in a range of 0.25 – 2% by weight of the core. The disintegrant may be
25 present in a range of 1 – 10% by weight of the core. Microcrystalline cellulose, if present, may be present in a range of 10 – 80% by weight of the core.

In some embodiments, the tablet core comprises microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, hypromellose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. In some
embodiments, the tablet is coated with a film coat, for instance comprising a suitable polymer, plasticizer and optional pigment, such as the OPADRY series of coatings. In some embodiments
30 the film coat comprises hypromellose, polyethylene glycol (e.g., PEG400) and titanium dioxide, for instance, OPADRY OY-S-28876.

For ocular administration, a pharmaceutical composition is preferably in the form of an ophthalmic composition. The ophthalmic compositions are suitably formulated as eye-drop

formulations and filled in appropriate containers to facilitate administration to the eye, for example a dropper fitted with a suitable pipette. Preferably, the compositions are sterile and aqueous based, using purified water. In addition to rilapladib Form 3, an ophthalmic composition may contain one or more of: a) a surfactant; b) a thickening agent; c) an anti-oxidant; d) other excipients such as an alcohol, isotonic agent, buffer, preservative, and/or pH-controlling agent. The pH of the ophthalmic composition is desirably within the range of 4 to 8. Ophthalmic compositions are also suitably formulated as an ointment.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following Examples are, therefore, to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

Abbreviations are used in the following Examples and throughout this disclosure. Unless otherwise indicated, the following abbreviations are defined as indicated:

ATR	Attenuated Total Reflectance
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
cGMP	current good clinical manufacturing practice
DEGDME	diethylene glycol
DiMAC	dimethylacetamide
DMA	dimethyl acetamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EtOAc	ethyl acetate
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IPA	isopropyl alcohol
IPE	isopropyl ether
iPrOAc	isopropyl acetate
IR	Infrared
MDC	dichloromethane
MeCN	acetonitrile
MEK	methyl ethyl ketone
MeOAc	methyl acetate
MeOH	methanol

MIBK	methylisobutylketone
MS (EI)	Mass Spectrometry (Electron Ionization)
NMP	methyl pyrrolidone
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PEG	polyethylene glycol
TBME	t-butyl methyl ether
TBTU	(O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate)
TFA	trifluoroacetic acid
TG	thermogravimetry
THF	tetrahydrofuran
XRPD	X-Ray Powder Diffraction

Other abbreviations used herein have their ordinary meaning.

Example 1 – Comparative – a preparation of Form 1 rilapladib

5

(a) Preparation of rilapladib to cGMP (current good clinical manufacturing practice)

For a preparation of [2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-yl]acetic acid and *N*-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)benzylamine see, e.g. WO02/30904.

10

[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-yl]acetic acid (54.0g, 0.15 mol), *N*-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)benzylamine (58.6 g, 0.15mol, 1.0 eq) and dichloromethane (MDC) (900ml) were charged to a 3L round-bottom flask with stirring under nitrogen. Triethyl amine (56.4 ml, 41.0g, 0.4 mol, 2.7 eq) and TBTU (O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate) (52.7 g, 0.16 mol, 1.1 eq) were added and the mixture stirred at room temperature. After approximately 15 minutes a red solution was obtained. After about 2 hours the mixture was quenched by addition of 2M aqueous HCl (500 ml) and left to stir for 10 minutes. 2M aqueous NaOH (600 ml) was added slowly with water bath cooling. The organic layer was separated and washed with water (500 ml)(the separation was slow). The MDC solution was dried over sodium sulphate (100 g), filtered and the residue washed with MDC (100ml). Evaporation gave a red oil (130g). This was dissolved in ethyl acetate (500 ml) and filtered into a 2L round bottom flask. Heptane (500 ml) was added and the mixture left to stir for 1 hour at room temperature. After 1 hour at 0-5°C the product was filtered and the residue

15

20

washed with MDC (100 ml). Separation gave a red oil (130 g). This was dissolved in ethyl acetate (500 ml) and filtered into a 2L round bottom flask. Heptane (500 ml) was added and the mixture left to stir for 1 hour at room temperature. After 1 hour at 0-5°C the product was filtered and washed with heptane (100ml). Drying in the vacuum oven at 35°C overnight gave a pale pink solid (89g, 81%). HPLC showed 98.46% rilapladib; total impurities 1.54%; largest impurity 0.47% (Column: 50 x 2.1 mm XTerra MS C18 3.5 μ m, Column temp:40°C, Eluent A:0.1% v/v TFA (trifluoroacetic acid) in H₂O, Eluent B:0.1% v/v TFA in MeCN, Flow rate:0.25 mL min⁻¹, Gradient: 15-40% B in 15 mins; 20 mins @ 40%B, 40-90% B in 15 mins, 90-15%B in 1 min; 9 min re-equilibration, Sample prep:~0.3 mg in 1.0 mL MeCN + 1.0 mL H₂O, Inj. vol:10 μ L, Detection:UV at 254 nm).

(b) Recrystallization of rilapladib prepared in (a) above, to cGMP

Rilapladib from step (a) (85g) was dissolved in ethyl acetate (375 ml) with heating and the solution filtered using a Buchner funnel. The solution was charged to a 2L flask and rinsed in with ethyl acetate (50ml). Heptane (425 ml) was added and the mixture heated to 70°C. A clear solution was not obtained so further ethyl acetate (75 ml, then 100 ml) was added until a solution was obtained. The solution was cooled to 40°C and seed (rilapladib prepared under step (a) above, 100mg) was added. The mixture was allowed to cool to room temperature over approximately 1 hour, then stirred at 0-5°C for 1 hour. The product was filtered, washed with 1:1 ethyl acetate:heptane (100 ml) and dried overnight in a vacuum oven at 40°C. ¹H NMR showed some heptane remaining; HPLC showed 99.23% rilapladib; total impurities 0.77%; largest impurity 0.26% (HPLC conditions as for step (a)). After drying for a further night NMR showed virtually no heptane. The product rilapladib (76.2g, 90%) was analyzed and found to be consistent with Form 1 rilapladib.

(c) Preparation of rilapladib to cGMP

[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4H-quinolin-1-yl]acetic acid (70.0g, 0.193 mol), *N*-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)benzylamine (76.0 g, 0.193mol) and dichloromethane (MDC) (1.15L) were charged to a 3L round-bottom flask with stirring under nitrogen. Triethylamine (72.9ml, 52.9 g, 0.523 mol, 2.7 eq) and TBTU (68.4 g, 0.213 mol, 1.1 eq) were added and the mixture stirred at ambient temperature for one hour. One drop of the reaction mixture was dissolved in 5 ml of methanol and analyzed by HPLC, which showed 71% rilapladib (Column – symmetry C8, 5 μ m, 3.9x150 mm; flow – 1 ml/min; Temp – ambient; Wavelength – 254 nm; Gradient – 90% of 0.1% TFA in water, 10% acetonitrile ramped to 90%

acetonitrile over 10 minutes, held for 8 minutes and ramped back to 10% acetonitrile). The mixture was quenched by addition of 2M hydrochloric acid (500 ml) and left to stir for half an hour. 2M aqueous NaOH (600 ml) was added slowly with water bath cooling. The organic layer was separated and washed with water (500 ml). The MDC solution was dried over sodium sulphate (100g), filtered and the residue washed with MDC (100 ml). Evaporation gave an orange oil (190 g). This was dissolved in ethyl acetate (650 ml) and filtered into a 2L, 3 necked round bottom flask. Heptane (650 ml) was added followed by rilapladib seed (100 mg, prepared according to step (b) above). After 1 hour at 20-25°C and 1 hour at 0-5°C the product was filtered and washed with 1:1 ethyl acetate:heptane (100 ml). Drying overnight in the vacuum oven (18 hours) at 40°C gave rilapladib as a beige solid (100.0g, 70%).

(d) Purification and recrystallization of rilapladib from (c)

45g of rilapladib from step (c) was purified by silica gel chromatography in 25 and 20 g lots. Each was columned with 250g of silica gel using 5% methanol in MDC (3L each). The product fractions were combined and evaporated to dryness. The yellow foam was dissolved in ethyl acetate (200 ml), filtered into a 1L 3-necked round-bottom flask and washed in with ethyl acetate (100 ml). The solution was warmed to 50°C and heptane (200 ml) added. At 40°C rilapladib seed (100mg) was added and the slurry stirred for 1 hour at ambient and 2 hours at 0-5°C. The product was filtered, washed with heptane (50ml) and dried in a vacuum oven at 40°C. This gave rilapladib as an off-white solid (36.7g, 82%). HPLC showed 98.94% rilapladib; 1.06% impurities; largest impurity 0.21% (HPLC conditions as in step (a)). NMR showed no solvent.

The product was characterized in several ways and determined to be the form termed Form 1 rilapladib. It provided an XRPD pattern as represented in Figure 3, a Raman spectrum as represented in Figure 4, and a capillary melting point of 116-118°C. In addition, it exhibited a DSC endotherm of 110°C and a 0.04% weight loss by TG (thermogravimetry), and was characterized by Dynamic Vapor Sorption as a -non-hygroscopic, crystalline anhydrate.

XRPD instrument/acquisition details were as follows. Powder patterns were obtained using a Bruker D8 Advance X-Ray powder diffractometer configured with a Cu anode (40 kV, 40 mA), variable divergence slit, primary and secondary Soller slits, and a position sensitive detector. Data were acquired over the range 2 - 35 degrees 2-theta (Copper K-alpha radiation) using a step size of 0.0145 degrees 2-theta (time per step: 1 s). Samples (lightly ground) were packed into top-filled cups that were rotated during data acquisition.

The XRPD pattern is shown in Figure 3 and is representative of Form 1 rilapladib. The following peaks may be particularly useful for identifying Form 1: 5.5, 5.9, 8.8, 10.9, 11.5, 11.8,

12.3, 14.5, 15.7, 16.6, 17.4, 18.2, 18.5, 20.4, 22.0, 23.3, and 24.2 degrees (± 0.1 degrees respectively); peaks 5.5, 8.8, 10.9, 14.5 and 18.2 degrees (± 0.1 degrees respectively) may be particularly useful. As will be appreciated by those skilled in the art, these peaks do not represent an exhaustive list of peaks exhibited by Form 1 rilapladib. In addition, while the
5 aforementioned peaks may be useful for identifying Form 1, identification of an unknown sample of rilapladib is preferably carried out by comparison of the full XRPD to that of Figure 3 as described herein above.

Raman data were acquired on a Nicolet FT-Raman 960 E.S.P., using 1064nm excitation at 400mW power. The resolution of the scans was 4cm^{-1} . Specific details are described herein
10 above.

The Raman spectrum is shown in Figure 4 and is representative of Form 1 rilapladib. Bands which may be useful for identifying Form 1 include band positions at 86, 112, 158, 181, 263, 519, 528, 615, 629, 694, 739, 746, 764, 777, 808, 822, 1036, 1164, 1180, 1290, 1344, 1471, 1526, 1576, 1613, 1619, 2928, 2955, 3064, and 3080 cm^{-1} ($\pm 1\text{ cm}^{-1}$ respectively); band positions at
15 86, 112, 263, 746, 1164, 1344, 1619, 3064, and 3080 cm^{-1} ($\pm 1\text{ cm}^{-1}$ respectively) may be particularly indicative. Peak positions of significant peaks rounded to the nearest whole wavenumber include 3064, 2955, 1619, 1576, 1526, 1344, 1290, 1180, 808, 112, and 86 cm^{-1} . These bands, $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ respectively, may be useful for identifying Form 1. As will be appreciated by those skilled in the art, these bands do not represent an exhaustive list of peaks exhibited by
20 Form 1 rilapladib. In addition, while the aforementioned bands may be useful for identifying Form 1, as described above identification of an unknown sample of rilapladib is preferably carried out by comparison of the full Raman spectrum to that of Figure 4.

Example 2 – Comparative – a preparation of Form 2 rilapladib

25 Form 1 rilapladib was recrystallized by slow evaporation from toluene. 500 mg of rilapladib Form 1 prepared in accordance with Example 1(d) was dissolved in toluene (5-10 volumes) with heating. The solution was allowed to evaporate over a weekend. The solids were isolated and properties determined. The resulting rilapladib solids provided Raman and XRPD spectra different from that of Example 1(d), and was designated Form 2 rilapladib. As noted
30 above, Form 2 is less well defined than Form 1 and, while broadly similar and clearly related, "Form 2" solid state characterizations may vary depending on the solvent composition.

This preparation of rilapladib provided a Raman spectrum represented by Figure 6, an XRPD pattern represented by Figure 5, and a capillary melt point of $114\text{-}116^\circ\text{C}$. In addition, the

product exhibited a DSC endotherm of 109°C and a weight loss of 1.7% by thermogravimetry. NMR showed 3.4% toluene.

Figure 5 represents an XRPD spectrum of this sample of Form 2 rilapladib. Figure 6 represents a Raman spectrum of this sample of Form 2 rilapladib. XRPD and Raman instrument/acquisition details were as in Example 1. Raman peak positions of significant peaks rounded to the nearest whole wavenumber include: 3063, 2947, 1612, 1576, 1528, 1343, 1290, 1180, 1164, 806, 112, and 80 cm^{-1} . These bands, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectively, may be useful for identifying Form 2. However, identification of an unknown sample of rilapladib is preferably carried out by comparison of the full spectrum to that of Figure 5 or 6, as applicable, as described herein above.

Example 3 – Preparation of rilapladib Form 3 and other forms

To mini-reaction vials (2 per each solvent used), approximately 1 mL of solvent was added. The solvents used were acetonitrile, THF(tetrahydrofuran), ethyl acetate, toluene, heptane, acetone, and aqueous ethanol. Rilapladib Form 1 prepared in accordance with Example 1(d) was added and stirred at 10°C until a slurry formed (in the case of aqueous ethanol, a biphasic mixture formed with a gel-like bottom layer). The mixtures were stirred overnight at 10°C, then the temperature was increased to 30°C, causing dissolution of the crystals that had formed in the solvents other than aqueous ethanol. The mixtures were then cooled to 10°C, which resulted in recrystallization of the solids.

For one set of vials (A) (1 per each solvent used), the solids were isolated after further aging for 3 hours at 10°C. The second set (B) of vials was seeded with crystals from set 1 and held at 10°C over the weekend (about 3 days).

The solids were isolated and found to exhibit the following melting points (capillary tube) and DSC onset endotherms:

Solvent	1 st set (A)			2 nd set (B)		
		Melting point °C	DSC °C		Melting point °C	DSC °C
Acetonitrile	A1:	179.9	170	B1:	180.9-182.2	170
THF	A2:	112.3-121.8	103	B2:	2 melts: 113.8-120.6; 175.3-176.6	104; 161
ethyl acetate	A3:	2 melts: 112.1-	110;	B3:	174.5-177.3	171

		118.9; 176.5- 179.9	175			
Toluene	A4:	115.5	104	B4:	173.9-178.3	100; 170
Heptane	A5:	112.5-122.2	105; 160	B5:	116.4-126.6	108; 162
Acetone	A6:	178.2-179.5	171	B6:	173.3-176.6	172

The X-ray powder diffraction pattern of the material from the 1st set, acetonitrile crystallized product (A1) is shown in Figure 1 and is representative of Form 3 rilapladib. The following peaks may be particularly useful for identifying Form 3: diffraction angles (2 theta) at positions of 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, and 22.1 degrees (± 0.1 degrees respectively); diffraction angles (2 theta) at positions 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, and 14.3 degrees (± 0.1 degrees respectively) may be particularly useful. Those skilled in the art will appreciate that these peaks do not represent an exhaustive list of peaks exhibited by Form 3 rilapladib. In addition, while the aforementioned peaks may be useful for identifying Form 3, identification of an unknown sample of rilapladib is preferably carried out by comparison of the full XRPD to that of Figure 1 as described herein above. Figure 1 does not indicate the presence of Form 1 or Form 2 rilapladib, considering a detectability of about 2% of either form in Form 3.

The Raman spectrum of the material from the 1st set, acetonitrile crystallized product (A1) is shown in Figure 2 and is representative of Form 3 rilapladib. The following bands may be particularly useful for identifying Form 3: bands at positions of 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, and 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectively)(e.g., bands at positions of 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952, and 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectively)). Bands at positions 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, and 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectively) may be particularly indicative. Those skilled in the art will appreciate that these bands do not represent an exhaustive list of bands exhibited by Form 3 rilapladib. In addition, while the aforementioned bands may be useful for identifying Form 3, as described above identification of an unknown sample of rilapladib is preferably carried out by comparison of the full Raman spectrum to that of Figure 2.

XRPD and Raman analysis of the other isolated solids is summarized below:
(A2) – Raman and XRPD spectra were similar to those of Example 2.

(A3) – the Raman spectrum was like that of Example 1(d) and 2 combined.

(A4) - Raman and XRPD spectra were similar to that of Example 2.

(A5) - Raman and XRPD spectra was consistent with that of Example 1(d).

(A6) – Raman and XRPD spectra were consistent with that of (A1).

5 (B1) - Raman and XRPD spectra were consistent with that of (A1).

(B2) - Raman and XRPD spectra were similar to that of Example 2.

(B3) - Raman and XRPD spectra were consistent with that of (A1).

(B4) – The Raman spectrum indicated a mixture of forms. XRPD was like that of (A1) and Example 2 combined.

10 (B5) - the Raman spectrum was like that of Example 1(d) and 2 combined. XRPD was consistent with that of Example 1(d).

(B6) - Raman and XRPD spectra were consistent with that of (A1).

XRPD and Raman instrument/acquisition details for the products of Example 3 were as in Example 1.

15 The XRPD, Raman and/or melting points of the 1st set acetonitrile and acetone crystallizations (A1 and A6) and the 2nd set acetonitrile, ethyl acetate, toluene and acetone (B1, B3, B4, B6) crystallizations are indicative of the presence of Form 3 rilapladib. Where 2 melting points were observed, a mixture of rilapladib forms, including Form 3, may be present. The lower melt points of about 110-130°C (e.g., about 112-127°C) are indicative of the presence of Form 1
20 or another form (other than Form 3). All samples may include a form of rilapladib other than Form 3.

Example 4 – a preparation of Form 3 rilapladib

Form 1 rilapladib was slurried in the seven solvents used in Example 3 for 2 days at 50°C.
25 Rilapladib Form 1 prepared in accordance with Example 1(d) was added to solvent until a slurry formed and the solids were isolated. Capillary melting points and DSC onset endotherms for the isolated crystalline materials were as follows:

Solvent	Melting point °C	DSC °C
Acetonitrile	175.1-177.8	172
THF	175.7-177.7	172
ethyl acetate	173.1-175.9	172
Toluene	173.4-176.8	170

Heptane	171.9-174.6	172
Acetone	175.6-178.4	173
Aqueous ethanol	175.9-178.6	172

XRPD and Raman patterns for the isolated crystalline materials were consistent with those described in Example 3, indicating that rilapladib Form 3 had formed. The melting points of the isolated materials are also indicative of the presence of rilapladib Form 3.

5

Example 5 - a preparation of Form 3 rilapladib

1 gram of Form 1 rilapladib prepared in accordance with Example 1(d) was dissolved in 5 volumes ethyl acetate at 50°C. The solution started to crystallize. It was cooled to 0°C and the crystalline material was isolated and dried in a vacuum oven for 1 hour (recovered 0.87g, capillary melt point 173.8-180.0°C, DSC onset endotherm 171°C).

10

XRPD and Raman patterns for the isolated crystalline material were consistent with those described in Example 3, indicating that rilapladib Form 3 had formed. The melting point of the isolated material is also indicative of the presence of rilapladib Form 3.

15

Example 6 - a preparation of Form 3 rilapladib

1 gram of Form 1 rilapladib prepared in accordance with Example 1(d) was dissolved in 5 mL ethyl acetate at 60°C. 5 mL heptane was added, the mixture was cooled to 50°C and then seeded with Form 3 rilapladib crystallized from Form 1 slurried in acetonitrile at 50°C for 2 days. The mixture was cooled to 0°C and the crystalline material was isolated and dried in a vacuum oven for 1 hour (recovered 0.93g, capillary melt point 173.8-175.1°C, DSC onset endotherm 170°C).

20

XRPD and Raman patterns for the isolated crystalline materials were consistent with those described in Example 3, indicating that rilapladib Form 3 had formed. The melting point of the isolated material is also indicative of the presence of rilapladib Form 3.

25

Example 7 - a preparation of Form 3 rilapladib

1 gram of Form 1 prepared in accordance with Example 1(d) was dissolved in 10 mL ethyl acetate at 50°C. The mixture was seeded with Form 3 rilapladib crystallized from Form 1 slurried in acetonitrile at 50°C for 2 days. The mixture was cooled to 0°C and the crystalline material was

isolated and dried in a vacuum oven for 1 hour (recovered 0.85g, capillary melt point 174.0-176.0°C, DSC onset endotherm 171°C).

5 XRPD and Raman patterns for the isolated crystalline material were consistent with those described in Example 3, indicating that rilapladib Form 3 had formed. The melting point of the isolated material is also indicative of the presence of rilapladib Form 3.

Example 8 - a preparation of Form 3 rilapladib

10 Rilapladib Form 1 prepared in accordance with Example 1(d) (1 gram) was charged to a 10 mL round-bottomed flask with ethyl acetate (5mL). The mixture was heated to 50°C to give a solution, then left to stir at 50°C. After several hours, the mixture was cooled to 0-5°C and stirred for one hour. The product was filtered, washed and dried in the vacuum oven to give a white solid (960 mg, 94%; capillary melting point 169-170°C; DSC onset endotherm 172°C). XRPD and Raman patterns for the isolated material were consistent with those described in Example 3, indicating that rilapladib Form 3 had formed. The melting point of the isolated product is also
15 indicative of the presence of rilapladib Form 3.

Example 9 – a preparation of Form 3 rilapladib

Rilapladib is prepared from an amide coupling reaction between the corresponding amine and acid (see, e.g. WO02/30904) in accord with the following: a) The acid is heated initially
20 with 1,1'-carbonyldiimidazole ("CDI") in a mixture of MIBK and DiMAC. The amine is added and the rilapladib so formed is isolated by washing the reaction mixture with water and aqueous sodium bicarbonate, concentrating the MIBK solution and crystallization (a rilapladib Form 3 seed is optionally used); b) the rilapladib is recrystallized from MIBK (a rilapladib Form 3 seed may be used).

25 a) Preparation of rilapladib

[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4H-quinolin-1-yl]acetic acid (15.0g) as a solution in a mixture of dimethylacetamide (DiMAC, 15mL) and methylisobutylketone (MIBK, 95mL) at 60°C is treated with 1,1'-carbonyldiimidazole CDI (7.41g) portionwise over *ca.* 30 minutes and then stirred for a further 30 minutes to form the imidazolidine.

N-(1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)-4-(4-trifluoromethylphenyl)benzylamine (16.29g), dissolved in MIBK (30mL), is added to the above imidazolidine and the mixture heated and stirred at 83°C until the reaction is complete (2-4h). The DiMAC/MIBK solution containing the crude reaction product (*N*-[1-(2-methoxyethyl)-piperidin-4-yl]-2-[2-(2,3-difluorobenzylthio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-yl]-*N*-(4'-trifluoromethylbiphenyl-4-ylmethyl)acetamide) is then cooled (45°C), diluted with MIBK (45mL), washed with water (1 x 60mL), 5%w/v aqueous Na₂CO₃ (2 x 60mL) and finally water (1 x 60mL). The MIBK solution is then concentrated to ca. 120mL (88-118°C, at atmospheric pressure). The solution is cooled to 45°C, seeded with rilapladib Form 3 (15mg) and stirred for at least 12 hours at 45°C. The resulting slurry is cooled to 20°C over at least an hour, stirred for at least a further 3 hours and filtered off. The filter cake is washed with MIBK (1 x 30mL) and dried *in vacuo* at 50°C to yield crystalline rilapladib, Form 3: 25.90g, 85%. HPLC 99.85% purity (the HPLC method used the following equipment/conditions: Detection: UV; Column: Phenomenex Luna C18 50 x 2.1 mm id 5 micron; Temperature: 40-60°C; Flow Rate: 1-2 ml/min; Mobile Phase: A = Water 0.05% TFA; B = Acetonitrile 0.05% TFA; Gradient elution 0%B to 95%B over 8 minutes; Equilibration Time: 0.5 - 2 min (within gradient programme); Injection Volume: 1 µL; Sample Prep: 2-3 drops in 5ml of 1:1 acetonitrile:water). Hplc retention time: 5.0 min (detection at λ = 254nm). ¹H nmr (400MHz, D₄-MeOH): δ 8.2-8.35 (1H, m), 7.35-7.85 (11H, m), 6.95-7.3 (3H, m), 6.44 + 6.52 (1H, 2 x s), 5.31 + 5.68 (2H, 2 x s), 4.71 + 4.87 (2H, 2 x br s), 4.37 + 4.48 (2H, 2 x s), 4.4-4.5 + 3.9-4.05 (1H, 2 x m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.3 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 2.05-2.3 (2H, 2 x t), 1.7-2.05 (4H, m). MS (EI): found (M+1): 736; C₄₀H₃₈F₅N₃O₃S requires 735.

b) Recrystallization of rilapladib

Rilapladib Form 3 (30.0 g, 40.77 mmol, 1 wt) and MIBK (210 mL, 7 vol) are heated at 90°C to obtain a solution. The solution is filtered and the filter washed with further hot (70-90°C) MIBK (30 mL, 1 vol). The combined filtrates are cooled to 45°C, seeded with rilapladib Form 3 (30 mg, 0.1% wt) and stirred at 45°C for at least 15h. The resultant slurry is cooled to 20°C over at least one hour and stirred at 20°C for at least 3 hours. The product is isolated by filtration, washed with MIBK (1 x 36 mL, 1 x 1.2 vol) and dried *in vacuo* at 50°C to yield rilapladib Form 3 as a white crystalline solid: 26.55 g, 88.5%. HPLC 99.9% (conditions as in part a) of this Example 9). The product characterization data/methodology is the same as described in part a) of this Example 9.

Example 10 – ATR-IR Form 3 and Form 1 (comparative)

Figure 7 is an ATR-IR spectrum of another preparation of rilapladib Form 3. Peak positions of significant peaks rounded to the nearest whole wavenumber include: 2931, 1652, 5 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, and 693 (+/- 1 wavenumber for each of the foregoing particular wavenumbers).

Figure 8 is an ATR-IR spectrum of another preparation of rilapladib Form 1. Peak positions of significant peaks rounded to the nearest whole wavenumber include: 2928, 1652, 1620, 10 1598, 1527, 1495, 1478, 1468, 1401, 1329, 1297, 1271, 1240, 1201, 1187, 1164, 1143, 1112, 1071, 1030, 1016, 1005, 994, 973, 933, 845, 822, 789, 755, 746, 712, 693, and 665 (+/- 1 wavenumber for each of the foregoing particular wavenumbers).

The equipment and acquisition details were as described herein above in reference to Figures 7 and 8. Those skilled in the art will appreciate that slight variations in observed peaks 15 are expected based upon the specific spectrometer employed and acquisition parameters used. However, this variation should be no more than ± 1 wavenumber.

WHAT IS CLAIMED:

1. Crystalline rilapladib characterized by an X-ray powder diffraction pattern substantially in accordance with Figure 1.

5

2. Crystalline rilapladib characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, and 14.3 degrees.

3. Crystalline rilapladib characterized by an X-ray powder diffraction pattern comprising
10 diffraction angles (2 theta) at least at positions of about 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, and 22.1 degrees.

4. Crystalline rilapladib characterized by a Raman spectrum substantially in accordance with
Figure 2.

15

5. Crystalline rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at positions of about 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, and 3075 cm^{-1} .

6. Crystalline rilapladib characterized by a Raman spectrum comprising peaks at least at
20 positions of about 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, and 3075 cm^{-1} (e.g., about 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952, and 3075 cm^{-1}).

7. Crystalline rilapladib characterized by a melting point of from about 165°C to about
25 185°C.

8. Crystalline rilapladib characterized by an ATR-IR absorption spectrum substantially in accordance with Figure 7.

30 9. Crystalline rilapladib characterized by an ATR-IR absorption spectrum comprising peaks at least at about wavenumbers 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, and 693.

10. Crystalline rilapladib characterized by at least two properties, selected from an XRPD pattern according to any one of claims 1-3, a Raman spectrum according to any one of claims 4-6, a melting point according to claim 7, and an ATR-IR absorption spectrum according to claim 8 or 9.

5

11. Crystalline rilapladib according to any one of the preceding claims, wherein said crystalline rilapladib is anhydrous.

12. A pharmaceutical composition comprising crystalline rilapladib according to any one of
10 Claims 1-11 and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method for treating an Lp-PLA₂ mediated disease or disorder in a subject comprising administering to the subject an effective amount of crystalline rilapladib according to any one of Claims 1-11.

15

14. The method according to claim 13 wherein the disease or disorder is Alzheimer's Disease.

15. The method according to claim 13 or 14 wherein the subject is a human.

20 16. The method according to claim 14 wherein the crystalline rilapladib according to any one of Claims 1-11 is administered in a combination therapy with one or more additional pharmaceutical agents for the treatment of Alzheimer's disease (e.g., agents selected from acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, and combinations thereof, e.g. tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine).

25

17. Crystalline rilapladib according to any one of claims 1-11 for use in therapy.

18. Crystalline rilapladib according to any one of claims 1-11 for treating an Lp-PLA₂ mediated disease or disorder.

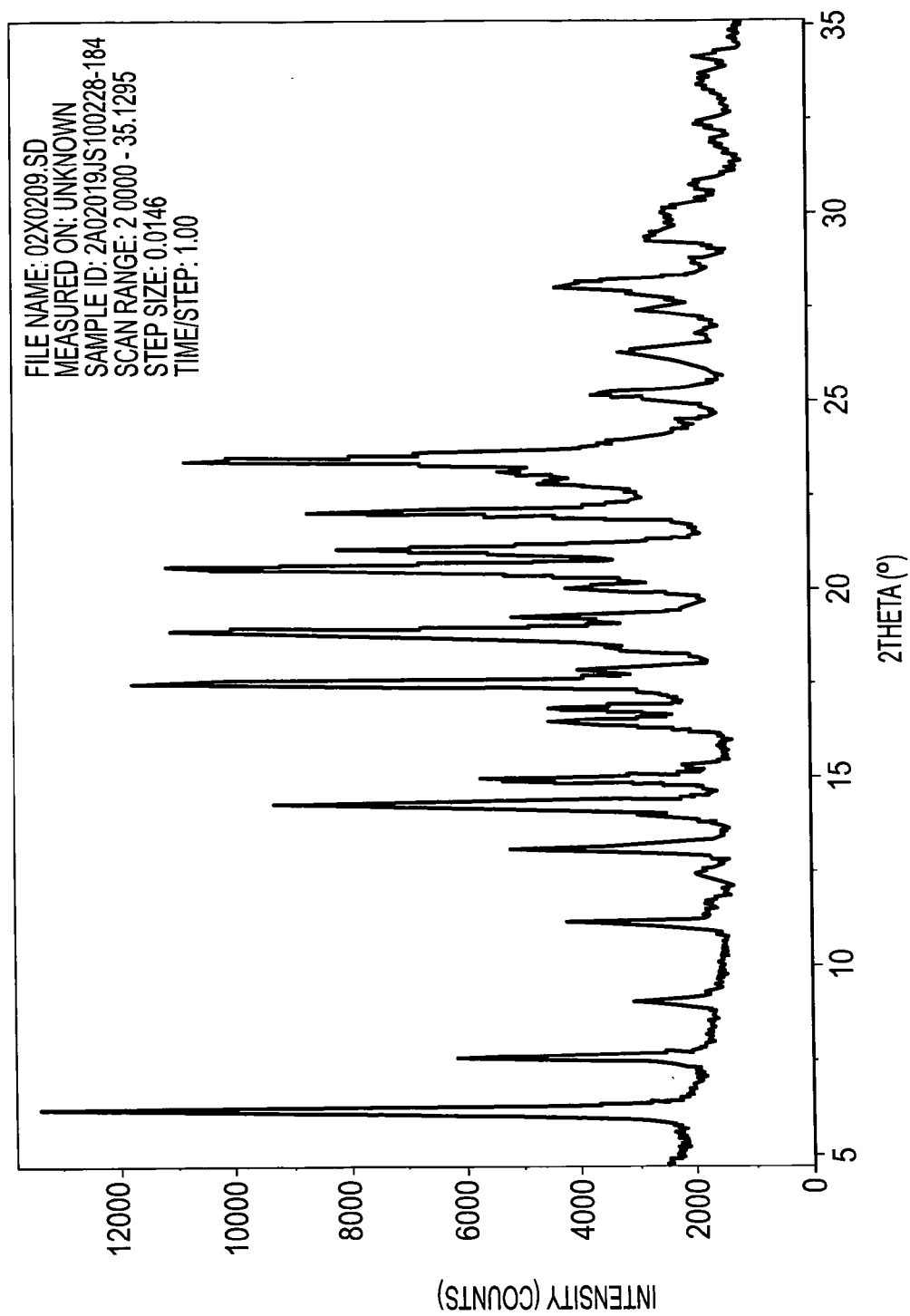
30

19. Crystalline rilapladib according to any one of claims 1-11 for treating Alzheimer's Disease.

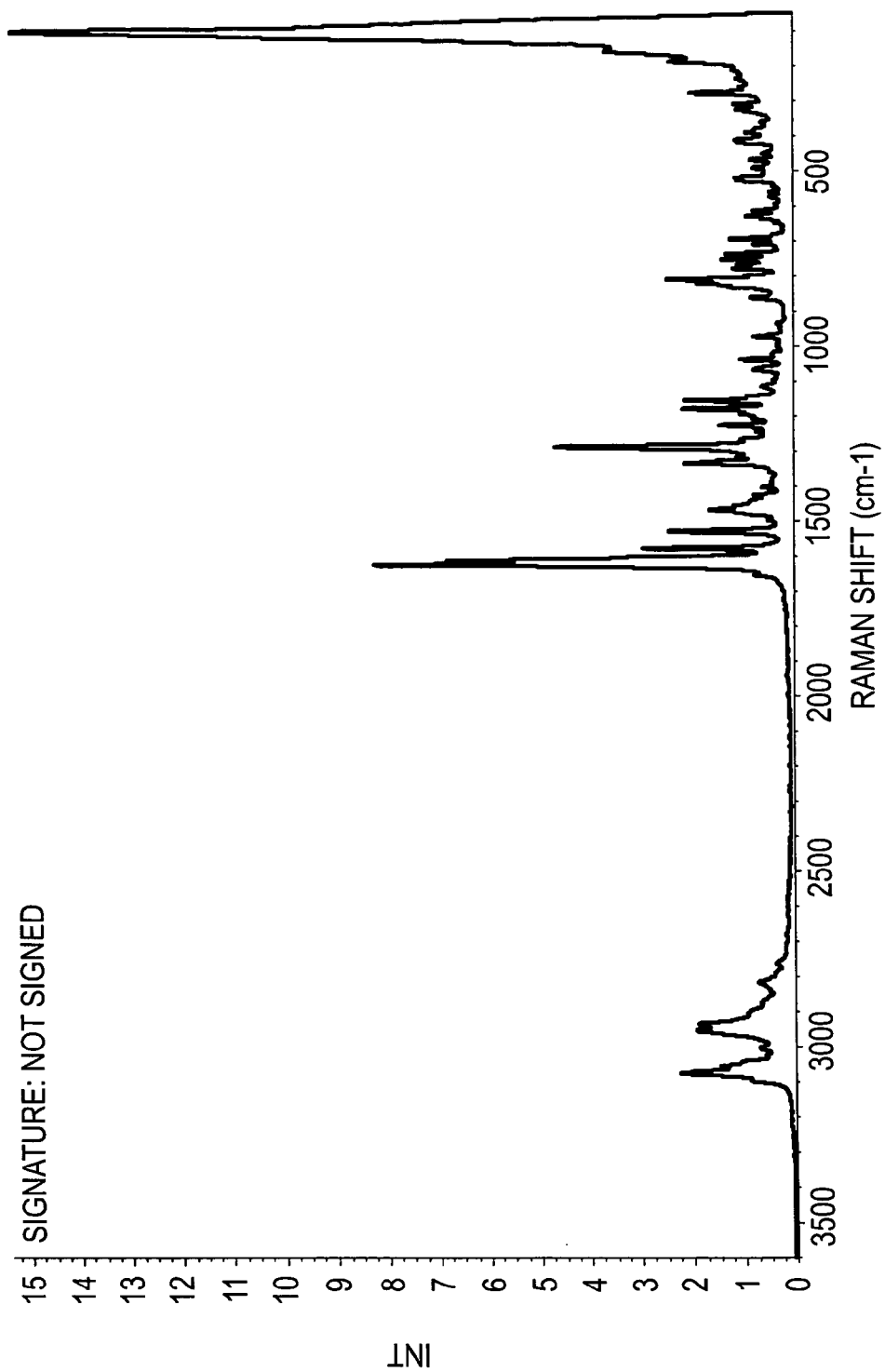
20. The use of crystalline rilapladib according to any one of claims 1-11 in the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder mediated by Lp-PLA₂.

21. The use of crystalline rilapladib according to any one of claims 1-11 in the preparation of
5 a medicament for the treatment of Alzheimer's Disease.

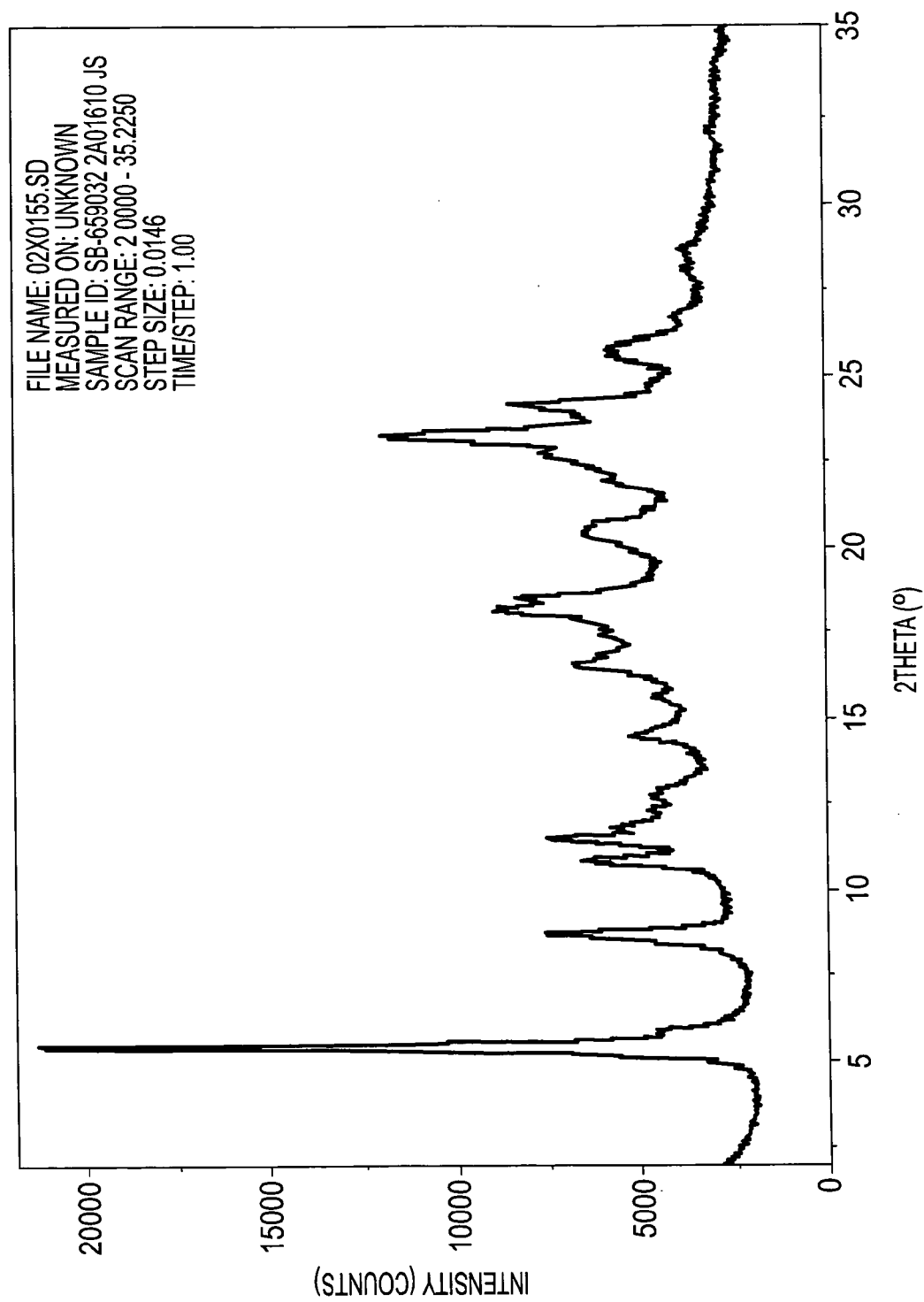
1/8

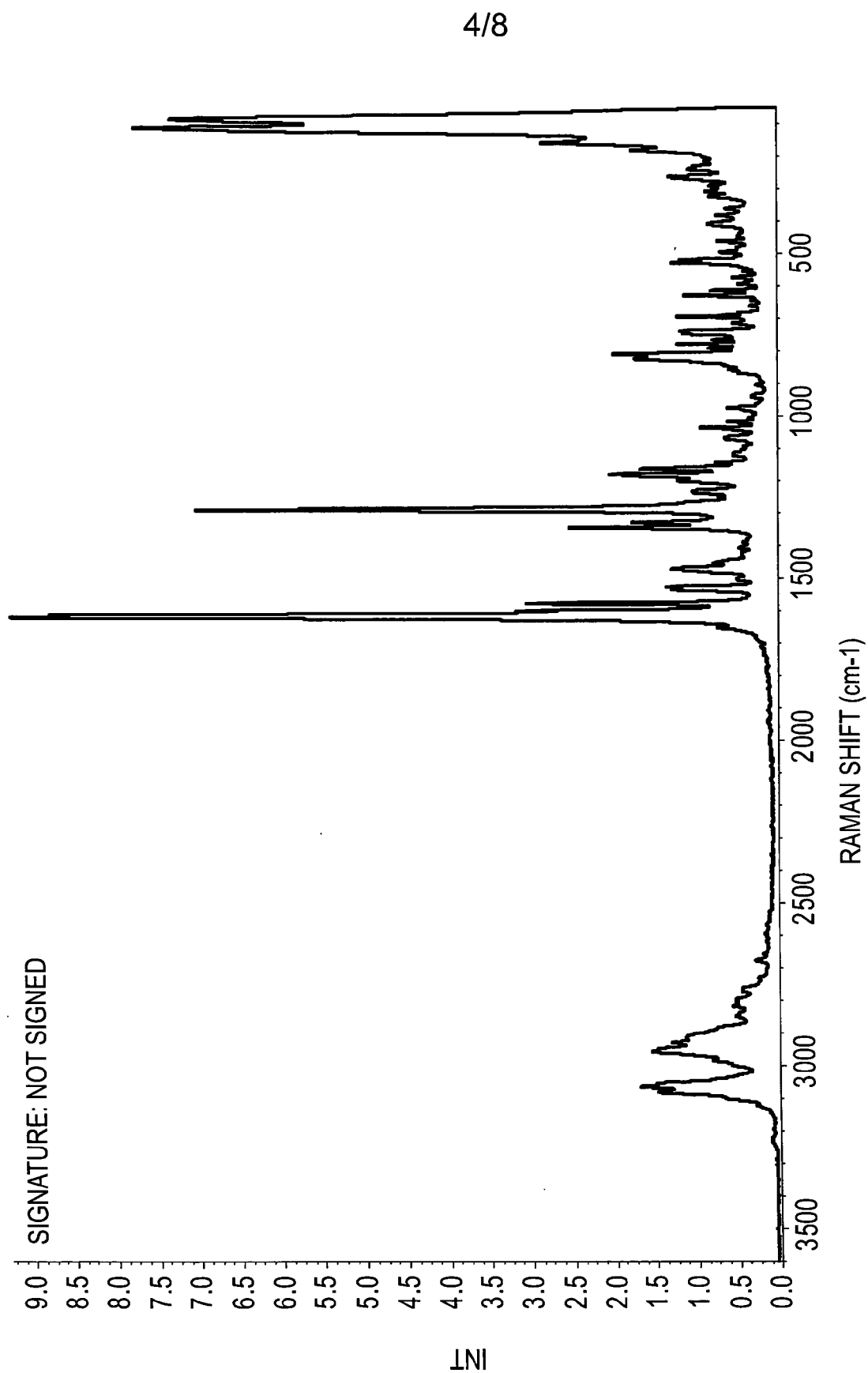
**FIG. 1**

2/8

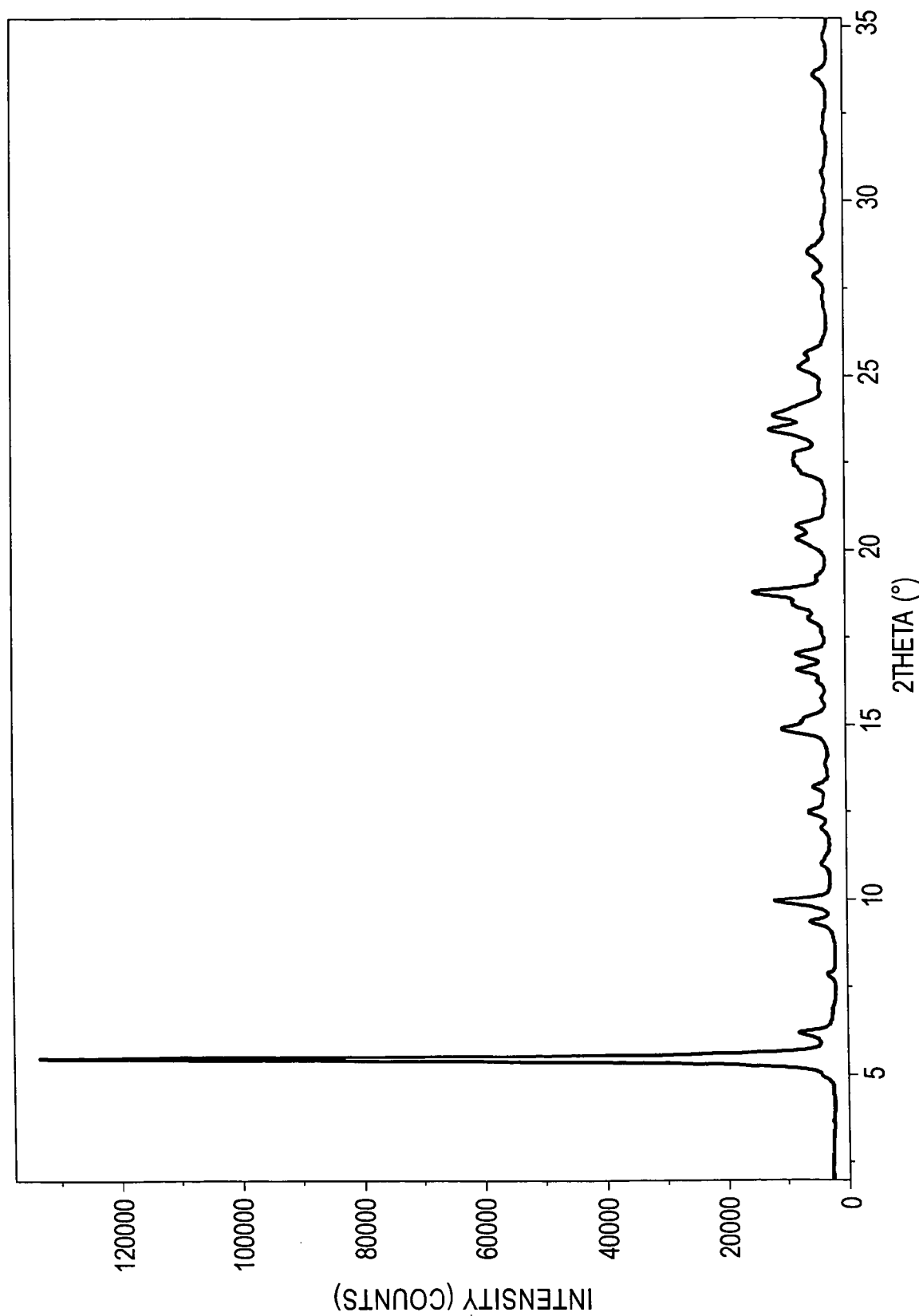
**FIG. 2**

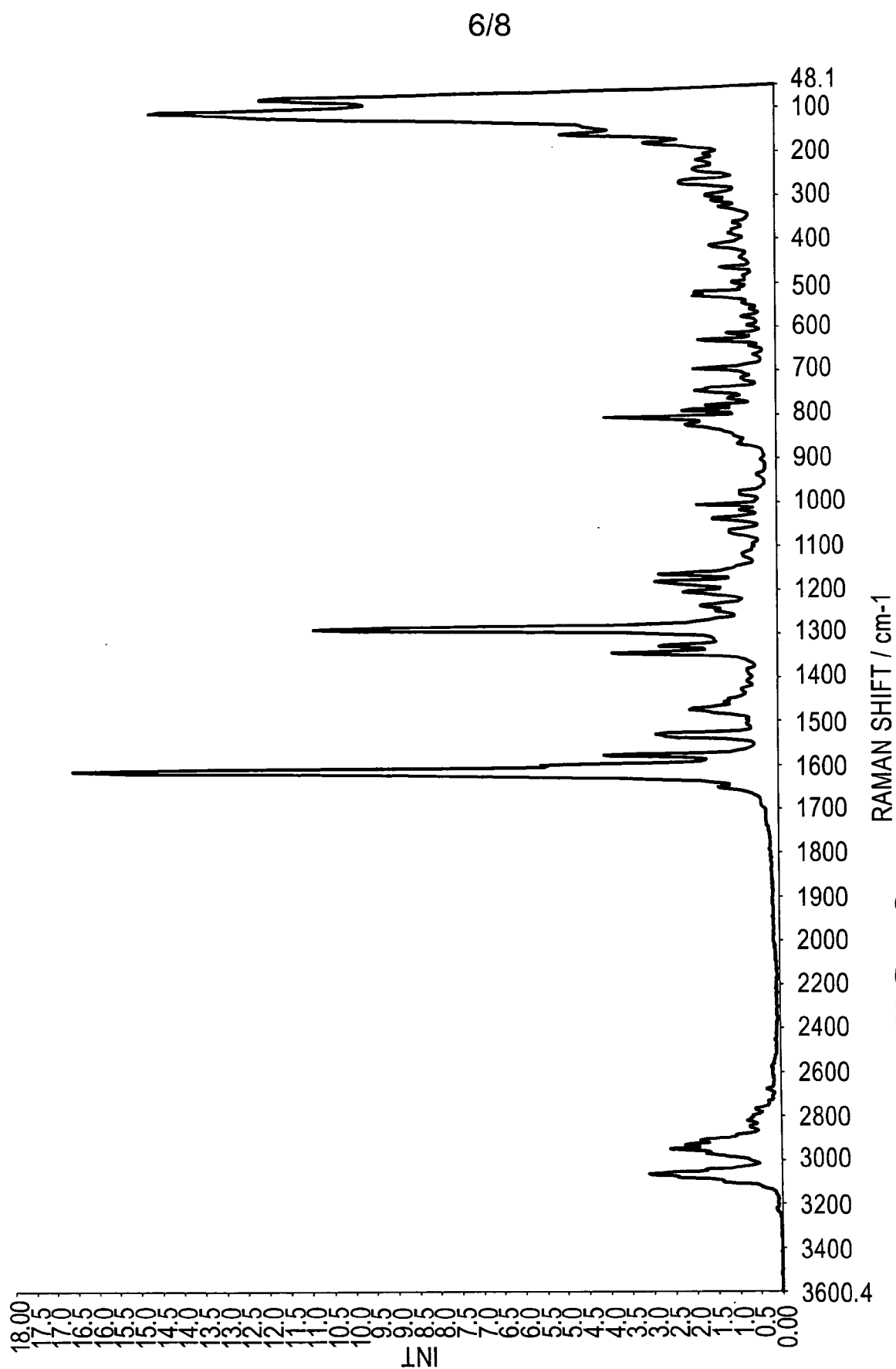
3/8

**FIG. 3**

**FIG. 4**

5/8

**FIG. 5**

**FIG. 6**

7/8

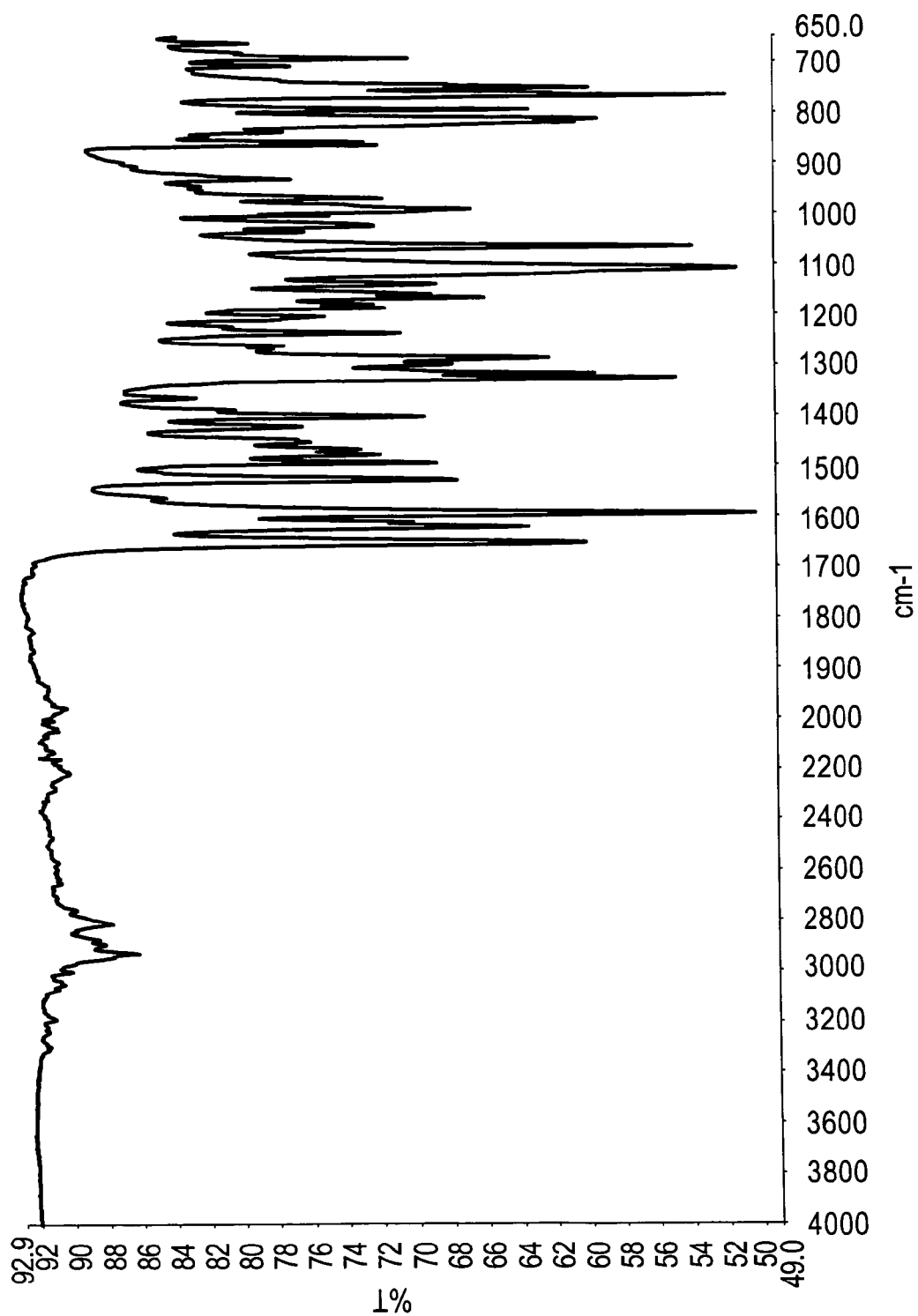
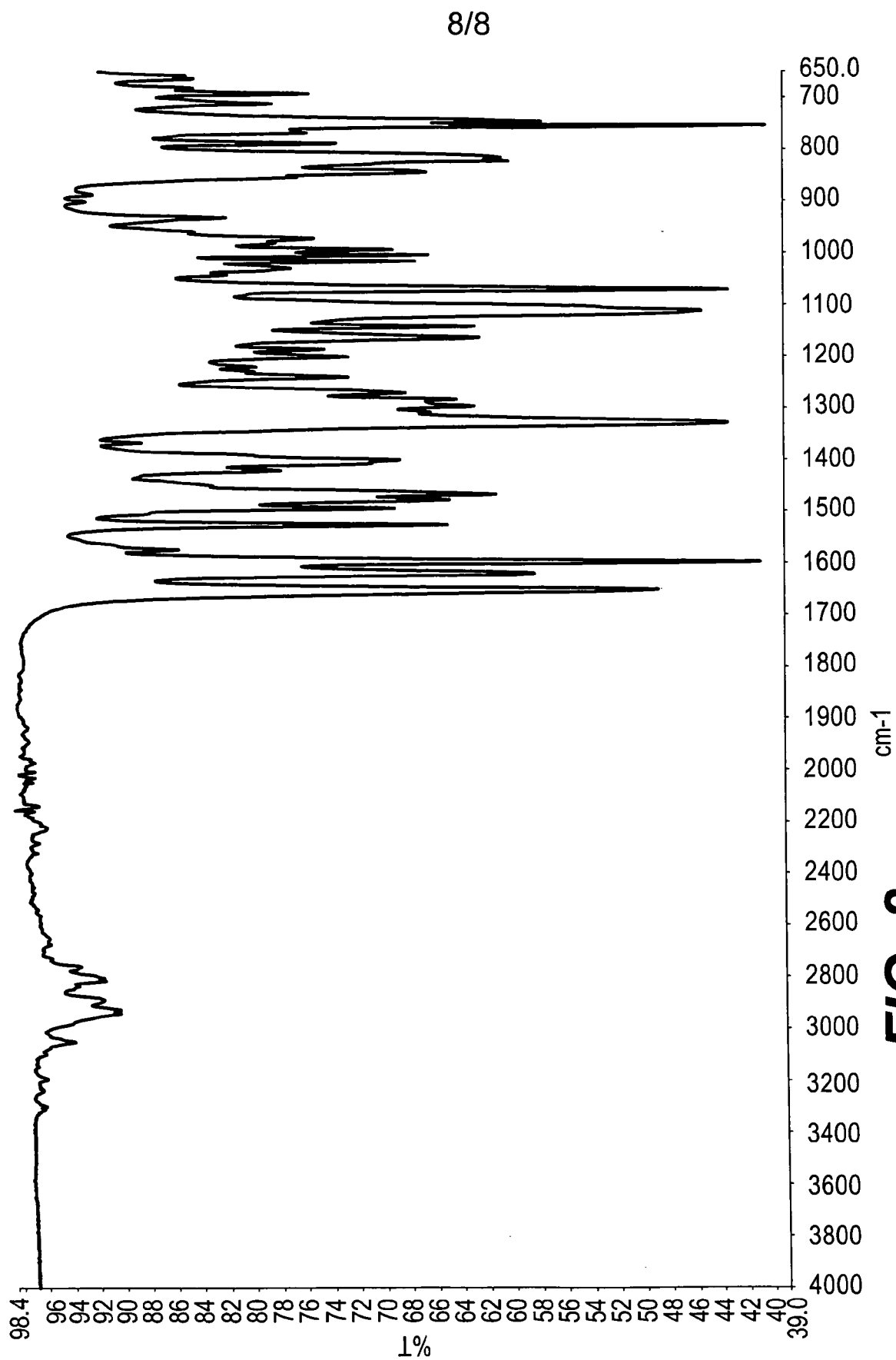


FIG. 7

**FIG. 8**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/067027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 A61K31/4545 A61P25/28
ADD.

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)
C07D A61K A61P

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, WPI Data, 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	WO 02/30904 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; HICKEY DEIRDRE MARY BERNADETTE [GB]; IFE) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application example 5 -----	1,13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

1 October 2012

Date of mailing of the international search report

10/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, Arjan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/067027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0230904	A1	18-04-2002	
		AR 035349 A1	12-05-2004
		AT 538096 T	15-01-2012
		AU 1052402 A	22-04-2002
		AU 2002210524 B2	03-06-2004
		BR 0114576 A	27-07-2004
		CA 2425268 A1	18-04-2002
		CN 1479724 A	03-03-2004
		CN 1951917 A	25-04-2007
		CZ 20031009 A3	12-11-2003
		DK 1326841 T3	27-02-2012
		EP 1326841 A1	16-07-2003
		EP 2258688 A1	08-12-2010
		ES 2378059 T3	04-04-2012
		GC 0000307 A	01-11-2006
		HU 0302480 A2	29-12-2003
		JP 4212354 B2	21-01-2009
		JP 2004512283 A	22-04-2004
		MX PA03003176 A	14-07-2003
		MY 135766 A	30-06-2008
		NO 20031626 A	04-06-2003
		NZ 525225 A	29-10-2004
		PL 366334 A1	24-01-2005
		PT 1326841 E	08-03-2012
		SI 1326841 T1	30-04-2012
		TW I293293 B	11-02-2008
		US 2004063753 A1	01-04-2004
		US 2005014793 A1	20-01-2005
		WO 0230904 A1	18-04-2002
		ZA 200302785 A	09-07-2004

NUEVA FORMA DE CRISTAL

La presente invención se relaciona con una nueva forma cristalina del compuesto inhibidor de Lp-PLA₂ *N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida (también referido en la presente como rilapladib), formulaciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina, su uso en terapia y procedimientos para preparar la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto rilapladib se describe y ejemplifica, por ejemplo, en la publicación PCT WO02/30904A1, publicada el 18 de abril de 2002 y sus contrapartes en todo el mundo, cuya materia se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Los compuestos divulgados en esta solicitud, incluyendo el rilapladib, son inhibidores de la enzima Lp-PLA₂ y como tales se espera que se usen en terapia de trastornos mediados por la actividad de Lp-PLA₂ como los trastornos divulgados en ella. Por ejemplo, dichos trastornos pueden estar asociados con la participación incrementada de monocitos, macrófagos o linfocitos, con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados, con oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de Lp-PLA₂, o con disfunción endotelial. Ejemplos de dichas enfermedades incluyen aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide,

accidente cerebrovascular, condiciones inflamatorias del cerebro como Enfermedad de Alzheimer, infarto al miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda, inflamación crónica y soriasis. Otros trastornos asociados con la actividad de Lp-PLA₂ se han descrito en la técnica. El rilapladib actualmente está en un estudio clínico de Fase 2 relacionado con el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Véase, por ejemplo, ClinicalTrials.gov, Study NCT01428453.

Antes de la presente invención se habían reconocido dos formas de rilapladib. Una forma cristalina de rilapladib había sido identificada y por el bien de la identificación se había llamado "Forma 1". Otra forma, llamada "Forma 2" por el bien de la identificación, no se definió tan bien. Sin la intención de limitarse, se piensa que la Forma 2 es una entidad de canal que puede incorporar un intervalo de solventes. Aunque ampliamente similares y claramente relacionadas, las caracterizaciones de estado sólido como XRPD y otras pueden variar para productos llamados "Forma 2" dependiendo de la composición del solvente.

WO02/30904A1, Ejemplo 5, que se relaciona con una preparación de rilapladib, no describe la forma cristalina resultante y en particular no describe la nueva forma de cristal de conformidad con la presente invención. Se ha encontrado por medio de XRPD y espectroscopía Raman que la muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 comprende la Forma 1 y la Forma 2 de rilapladib, sin evidencia dentro de los límites de detección de la forma nueva de conformidad con la presente invención.

En el transcurso de varios experimentos, ahora se ha descubierto inesperadamente que el rilapladib se puede preparar como una forma cristalina nueva y ventajosa que, por el bien de la identificación, en la presente se llama "Forma 3".

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Como un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X ("XRPD") sustancialmente de conformidad con la Figura 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2 y 14.3 grados.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, y 22.1 grados.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, y 3075 cm^{-1} .

5 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808, y 103 cm^{-1} .

 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma
10 cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, y 3075 cm^{-1} .

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma
15 cristalina de rilapladib caracterizada por un punto de fusión de aproximadamente 165°C a aproximadamente 185°C, por ejemplo, de aproximadamente 170°C a aproximadamente 180°C.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por espectro de absorción infrarrojo (IR) (por
20 ejemplo, infrarrojo de reflectancia total atenuada o "ATR-IR") sustancialmente de acuerdo con la Figura 7.

 Como otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por un espectro de absorción IR (por

ejemplo, ATR-IR), que comprende picos al menos en aproximadamente los números de onda 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, y 693.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de (es decir, al menos uno de) los patrones XRPD mencionados anteriormente y uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de
10 rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de los patrones XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente y uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de
15 rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de los patrones XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente, uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente y uno o más de los espectros IR mencionados anteriormente.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona una forma de
20 rilapladib cristalino caracterizado por al menos dos propiedades, seleccionadas de un patrón XRPD, un espectro Raman, un punto de fusión y un espectro IR, en donde esas propiedades son como se define en cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una o más de las formas cristalinas de rilapladib anteriormente mencionadas, referidas en la presente como Forma 3, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende adicionalmente otra forma de rilapladib.

En otros aspectos, la presente invención proporciona: un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por Lp-PLA₂ en un sujeto (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un humano) que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de rilapladib Forma 3; rilapladib Forma 3 para usarse en terapia; y el uso de rilapladib Forma 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediados por Lp-PLA₂.

Como otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar rilapladib Forma 3.

Otros aspectos de la invención serán evidentes a la luz de la presente divulgación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

Figura 1. un ejemplo de un patrón XRPD de rilapladib Forma 3 de conformidad con la presente invención.

Figura 2. un ejemplo de un espectro Raman de rilapladib Forma 3 de conformidad con la presente invención.

Figura 3. Comparativo - un ejemplo de un patrón XRPD de rilapladib Forma 1.

5 Figura 4. Comparativo - un ejemplo de un espectro Raman de rilapladib Forma 1.

Figura 5. Comparativo - un ejemplo de un patrón XRPD de rilapladib Forma 2.

Figura 6. Comparativo - un ejemplo de un espectro Raman de
10 rilapladib Forma 2.

Figura 7. un ejemplo de un espectro de absorción ATR-IR de rilapladib Forma 3 de conformidad con la presente invención.

Figura 8. Comparativo - un ejemplo de un espectro de absorción ATR-IR de rilapladib Forma 1.

15

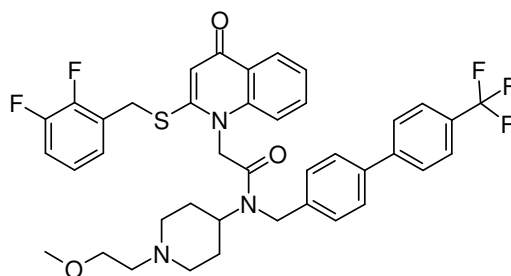
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Todos los documentos publicados citados en la presente se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

20 El compuesto *N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H* quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida y los métodos para hacerlo y usarlo se divulgan, por ejemplo, en la publicación PCT WO02/30904. El compuesto se conoce

alternativamente como 2-[2-[(2,3-difluorofenil)metilsulfanil]-4-oxoquinolin-1-il]-N-[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]-N-[[4-[4-trifluorometil]fenil]fenil]metil]acetamida (nombre IUPAC) y como rilapladib (nombre USAN).

5



10

La presente invención proporciona una nueva forma cristalina de rilapladib, "Forma 3", que exhibe una o más propiedades farmacéuticas ventajosas u otras ventajas por encima de otras formas de rilapladib (por ejemplo, Forma 1). Por ejemplo, rilapladib Forma 3 es más termodinámicamente estable que la Forma 1 y que la Forma 2. Por lo tanto, rilapladib Forma 3 es más adecuado para escalado y fabricación a gran escala asociadas con productos farmacéuticos y reduce el riesgo de conversión a otra forma durante la fabricación, almacenamiento o uso. Además de tener buena estabilidad, el rilapladib Forma 3 se puede obtener en buen rendimiento y con uso de energía reducido. El rilapladib Forma 3 también exhibe muy buena estabilidad química.

20

Las formas de rilapladib, incluyendo la Forma 3 de la presente invención, se puede caracterizar y diferenciar usando muchas técnicas analíticas convencionales, incluyendo pero sin limitarse a los patrones de

difracción de polvo de rayos X (XRPD), espectros Raman, espectros de absorción (IR) infrarrojos y punto de fusión.

En una modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X ("XRPD") sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, y 14.3 grados (en algunas modalidades, ± 0.1 grados con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un patrón de XRPD que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, y 22.1 grados (en algunas modalidades, ± 0.1 grados con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 276, 752, 1155,

1336, 1623, y 3075 cm^{-1} (en algunas modalidades, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende
5 picos significativos al menos en las posiciones de aproximadamente 3075, 2952, 1623, 1611, 1576, 1528, 1467, 1336, 1288, 1179, 1155, 808, y 103 cm^{-1} (en algunas modalidades, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ con respecto a cada uno de los picos particulares anteriores).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma
10 cristalina de rilapladib caracterizada por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, y 3075 cm^{-1} (en algunas modalidades, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ con respecto a cada uno de los picos
15 particulares anteriores).

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de (es decir, al menos uno de) los patrones XRPD mencionados anteriormente y uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente.

20 En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de rilapladib caracterizada por un punto de fusión de aproximadamente 165°C a aproximadamente 185°C, por ejemplo, de

aproximadamente 168 a aproximadamente 182°C, por ejemplo, de aproximadamente 170°C a aproximadamente 180°C.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de los patrones XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente y uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente.

En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por espectro de absorción infrarrojo (IR) (por ejemplo, ATR-IR) sustancialmente de acuerdo con la Figura 7.

Como otra modalidad, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por un espectro de absorción IR (por ejemplo, ATR-IR), que comprende picos significativos al menos en aproximadamente los números de onda 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708 y 693 (en algunas modalidades, +/- 1 números de onda con respecto a cada uno de los números de onda mencionados anteriormente).

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una forma de rilapladib cristalino caracterizado por uno o más de los patrones XRPD mencionados anteriormente, uno o más de los espectros Raman mencionados anteriormente, uno o más de los puntos de fusión mencionados anteriormente y uno o más de los espectros IR mencionados anteriormente.

Como se usa en la presente, "Forma 3 de rilapladib" o "rilapladib Forma 3" se refiere a un rilapladib cristalino caracterizado por al menos uno de los patrones XRPD mencionados anteriormente y/o al menos uno de los espectros Raman mencionados anteriormente y/o al menos uno de los puntos de fusión mencionados anteriormente y/o al menos uno de los espectros infrarrojos mencionados anteriormente.

En algunas modalidades, la forma 3 de rilapladib está caracterizada por al menos dos propiedades seleccionadas de un patrón XRPD, un espectro Raman, un punto de fusión y un espectro de absorción IR, en donde esas propiedades son como se definen de conformidad con cualquiera de las modalidades anteriormente mencionadas.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de las formas rilapladib, incluyendo la Forma 3, se puede determinar usando técnicas y equipo convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la química analítica y caracterización física. En algunas modalidades, como las usadas para generar las Figuras 1, 3 y 5, el patrón XRPD se obtiene con un difractómetro equipado con un monocromador de grafito de haz difractado usando radiación X K α de cobre.

Los patrones de difracción de las Figuras 1, 3 y 5 se obtuvieron con un difractómetro de polvo de Rayos X Bruker D8 Advance configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), ranura de divergencia variable, ranuras Soller primarias y secundarias y un detector sensible a la posición. Los datos se adquirieron sobre el intervalo de 2 a 35 grados 2-theta usando un tamaño

de paso de 0.0145 grados 2-theta (tiempo por paso: 1 s). Las muestras (ligeramente molidas) se empacaron en vasos llenos hasta el tope que se rotaron durante la adquisición de datos. En las Figuras 1, 3 y 5, los ángulos 2-Theta en grados (eje x) se grafican contra la intensidad pico en términos de la
5 velocidad de conteo por segundo (eje y).

Es bien conocido y entendido por los expertos en la técnica que el aparato empleado, la humedad, temperatura, orientación de los cristales en polvo y otros parámetros involucrados para obtener un patrón de difracción en polvo de Rayos X (XRPD) pueden causar alguna variabilidad en la apariencia,
10 intensidades y posiciones de las líneas en el patrón de difracción. Un patrón XRPD que está "sustancialmente de acuerdo" con el de una Figura proporcionada en la presente (por ejemplo, la Figura 1) es un patrón XRPD que sería considerado por un experto en la técnica por representar un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que
15 proporcionó el patrón XRPD de esa Figura (por ejemplo, la Figura 1). Esto es, el patrón XRPD puede ser idéntico al de la Figura (por ejemplo, la Figura 1), o más probablemente puede ser diferente de algún modo. Dicho patrón XRPD puede no necesariamente mostrar cada una de las líneas de los patrones de difracción presentadas en la presente, y/o puede mostrar un ligero cambio en
20 apariencia, intensidad o un cambio en la posición de dichas líneas que resulta de las diferencias en las condiciones involucradas en la obtención de los datos. Una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma

diferente de, una forma divulgada en la presente en comparación con sus patrones XRPD. Por ejemplo, un experto en la técnica puede sobreponer un patrón XRPD de una muestra de rilapladib con la Figura 1 y, usando experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el patrón XRPD de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el patrón XRPD de la Figura 1 y el rilapladib de Forma 3. Si el patrón XRPD está sustancialmente de acuerdo con la Figura 1, la forma de muestra se puede identificar rápida y precisamente por tener la misma forma que el rilapladib de Forma 3. De forma similar, una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si un ángulo de difracción dado (expresado en $^{\circ}2\theta$) obtenido a partir de un patrón XRPD es de aproximadamente la misma posición que un valor presentado en la presente. La misma técnica se puede emplear usando las Figuras 3 y 5 para determinar si una muestra particular es rilapladib Forma 1 o rilapladib Forma 2, respectivamente.

Alguien con habilidad en la técnica puede determinar fácilmente los espaciados reticulares para un patrón XRPD a partir de los ángulos de difracción y la fuente de radiación por medio de métodos de derivación conocidos en la técnica.

El espectro Raman de las formas de rilapladib, incluyendo el rilapladib de Forma 3, se puede determinar usando equipo y técnicas convencionales conocidas por aquellos con habilidad en la técnica de química analítica y caracterización física. En algunas modalidades, como la que se

usa para generar las Figuras 2, 4 y 6, el espectro se obtiene usando un espectrómetro Raman FT a 4 cm^{-1} de resolución.

Los espectros Raman de las Figuras 2, 4 y 6 se obtuvieron usando un Nicolet 960 E.S.P. Espectrómetro Raman FT. Los datos se
5 adquirieron a 4 cm^{-1} de resolución. La excitación láser fue a 1064 nm (como es inherente por medio del uso del espectrómetro Raman FT) con un poder de 400 mW. El número de escaneos de muestra fue de 600, usando un detector InGaAs y un divisor de haz CaF_2 . La muestra se preparó colocando la muestra sólida como se recibió en un tubo de vidrio de RMN. La muestra se
10 rotó durante la medición. El cambio Raman en cm^{-1} (eje x) se grafica contra la intensidad Raman (eje y).

El poder (mW) y el número mínimo de acumulación de escaneos se puede ajustar dentro del conocimiento convencional para proporcionar un espectro de calidad similar a la proporcionada en las Figuras 2, 4 ó 6. Por
15 ejemplo, si se emplea un poder mayor, se puede requerir un número inferior de acumulación de escaneos mínimos para lograr un espectro de calidad similar a la reportada en las Figuras. De forma similar, si se emplea un poder inferior, se puede requerir un número mayor de acumulación de escaneos mínimos para obtener un espectro de calidad similar. En algunas
20 modalidades, el espectro se obtendrá usando un poder de 400 mW y un mínimo de 600 de acumulación de escaneos (por ejemplo, 1200 escaneos).

No se cree que la elección del detector sea crítica para obtener un espectro adecuado para compararlo con el proporcionado en la Figura 2, 4

ó 6. Como lo saben los expertos en la técnica, un detector diferente probablemente afectará la intensidad de los picos. Sin embargo, las posiciones de pico deben seguir siendo relativamente las mismas. En algunas modalidades, el espectro se obtendrá usando un detector InGaAs.

5 Se esperan ligeras variaciones en picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y en los parámetros de adquisición usados. Sin embargo, esta variación debe ser de no más de ± 1 número de onda.

 Un espectro Raman que está "sustancialmente de acuerdo" con
10 el de una Figura proporcionada en la presente (por ejemplo, la Figura 2) es un espectro Raman que sería considerado por un experto en la técnica por representar un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el espectro Raman de esa Figura (por ejemplo, la Figura 2). Esto es, el espectro Raman puede ser idéntico al de la Figura (por
15 ejemplo, la Figura 2), o más probablemente puede ser diferente de algún modo. Dicho espectro Raman puede no necesariamente mostrar cada una de las líneas de los patrones de difracción presentadas en la presente, y/o puede mostrar un ligero cambio en apariencia, intensidad o un cambio en la posición de dichas líneas que resulta de las diferencias en las condiciones involucradas
20 en la obtención de los datos. Una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si una muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma divulgada en la presente en comparación con su espectro Raman. Por ejemplo, un experto en la técnica

puede sobreponer un espectro Raman de una muestra de rilapladib con la Figura 2 y, usando experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro Raman de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el espectro Raman de la Figura 2 y el rilapladib de Forma 3. Si el
5 espectro Raman está sustancialmente de acuerdo con la Figura 2, la forma de muestra se puede identificar rápida y precisamente por tener la misma forma que el rilapladib de Forma 3. De forma similar, una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si un pico dado obtenido a partir de un espectro Raman es de aproximadamente la misma posición que un valor
10 presentado en la presente.

Ya que algún margen de error es posible en el marcado de las posiciones pico, el método preferido para determinar si una forma desconocida de rilapladib es rilapladib de Forma 3 es sobreponer el espectro Raman de la muestra con el espectro Raman de la Figura 2. Un experto en la
15 técnica puede sobreponer el espectro Raman de una muestra desconocida de rilapladib, obtenida usando los métodos descritos en la presente, sobre la Figura 2 y, usando experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro Raman de la muestra desconocida está sustancialmente de acuerdo con la Figura 2 y por lo tanto de la misma forma
20 que el rilapladib de Forma 3. La misma técnica se puede emplear usando las Figuras 4 y 6 para determinar si una muestra particular es rilapladib Forma 1 o rilapladib Forma 2, respectivamente.

Los puntos de fusión se determinan por medio de métodos convencionales como el tubo capilar y pueden exhibir un intervalo por encima del cual ocurre la fusión completa, o en el caso de un solo número, un punto de fusión de esa temperatura, +/- 1 grado.

5 Se ha encontrado que el punto de fusión de rilapladib de Forma 3 es significativamente más alto que el del rilapladib de Forma 1. En algunas modalidades, la Forma 3 de rilapladib se caracteriza por un punto de fusión capilar en el intervalo de aproximadamente 165°C a aproximadamente 185°C, por ejemplo, aproximadamente 168°C a aproximadamente 182°C, por
10 ejemplo, de aproximadamente 170°C a aproximadamente 180°C, por ejemplo, aproximadamente 175°C. Un punto de fusión en este intervalo es indicativo de la presencia de la Forma 3. En contraste, la Forma 1 proporciona un punto de fusión de tubo capilar en el intervalo de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C, dependiendo de la pureza de muestra
15 (particularmente en el intervalo de aproximadamente 110°C a aproximadamente 120°C, por ejemplo, aproximadamente 116°C a aproximadamente 118°C). La Forma 2 tiende a proporcionar un intervalo de punto de fusión (tubo capilar) similar de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C.

20 Los métodos de DSC (calorimetría de barrido diferencial) como los que se conocen en la técnica también se pueden usar para determinar una fase o cambio de forma (por ejemplo, fusión) tras el calentamiento controlado. Algunos ejemplos en la presente reportan la(s) temperatura(s) del inicio de la

actividad endotérmica por medio de DSC. Por ejemplo, dependiendo, por ejemplo, de la pureza de muestra, la Forma 3 puede tener una fusión de inicio de DSC en el intervalo de aproximadamente 170°C a aproximadamente 175°C. En contraste, las Formas 1 y 2 tienden a tener al menos un inicio
5 endotérmico de DSC que es significativamente más bajo que la Forma 3 (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 120°C).

Los expertos en la técnica apreciarán que dependiendo de la composición de una muestra particular, un material puede exhibir un punto de fusión diferente o inicio endotérmico, por ejemplo, un punto de fusión/inicio
10 más alto o múltiples puntos de fusión/inicios que incluyen un punto de fusión/inicio más alto. Uno o más de otros métodos de caracterización de estado sólido, como los que se divulgan en la presente, se pueden usar para determinar la(s) forma(s) presente(s).

El espectro IR de las formas de rilapladib, por ejemplo, el
15 rilapladib de Forma 3, se puede determinar usando equipo y técnicas convencionales conocidas por aquellos con habilidad en la técnica de química analítica y caracterización física. Los espectros IR de las Figuras 7 y 8 se obtuvieron por medio de espectroscopia infrarroja de reflectancia total atenuada (ATR) de acuerdo con USP, Capítulo General <197>, Farmacopea
20 Europea. 2.2.23, y la Prueba General JP 2.25 que registra el espectro de aproximadamente 4000 cm⁻¹ to 650 cm⁻¹. El número de onda en cm⁻¹ (eje x) se grafica contra el porcentaje de transmitancia (eje y).

Más específicamente, los espectros IR de las Figuras 7 y 8 se obtuvieron usando un PerkinElmer Spectrum One equipado con la vaina PerkinElmer de Reflectancia Total Atenuada (ATR) ajustada con el cristal de Diamante/Cinc de Seleniuro compuesto de rebote simple de ATR (DATR).

5 Los datos se adquirieron a resolución de 2 cm^{-1} y se adquirieron 16 escaneos. La muestra se preparó triturándola como se recibió usando el accesorio de ATR.

Se esperan ligeras variaciones en picos IR observados basándose en el espectrómetro específico empleado y en los parámetros de
10 adquisición usados. Sin embargo, esta variación debe ser de no más de ± 1 número de onda.

Un espectro IR que está "sustancialmente de acuerdo" con el de una Figura proporcionada en la presente (por ejemplo, la Figura 7) es un espectro IR que sería considerado por un experto en la técnica por
15 representar un compuesto que posee la misma forma de cristal que el compuesto que proporcionó el espectro IR de esa Figura (por ejemplo, la Figura 7). Esto es, el espectro IR puede ser idéntico al de la Figura (por ejemplo, la Figura 7), o más probablemente puede ser diferente de algún modo. Una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si una
20 muestra de un compuesto cristalino tiene la misma forma que, o una forma diferente de, una forma divulgada en la presente en comparación con su espectro IR. Por ejemplo, un experto en la técnica puede sobreponer un espectro IR de una muestra de rilapladib con la Figura 7 y, usando experiencia

y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro IR de la muestra está sustancialmente de acuerdo con el espectro IR de la Figura 7 y el rilapladib de Forma 3. Si el espectro IR está sustancialmente de acuerdo con la Figura 7, la forma de muestra se puede identificar rápida y
5 precisamente por tener la misma forma que el rilapladib de Forma 3. De forma similar, una persona con habilidad en la técnica es capaz de determinar si un pico dado obtenido a partir de un espectro IR es de aproximadamente la misma posición que un valor presentado en la presente. La misma técnica se puede emplear usando la Figura 8 para determinar si una muestra particular
10 es rilapladib Forma 1.

Ya que algún margen de error es posible en el marcado de las posiciones pico, el método preferido para determinar si una forma desconocida de rilapladib es rilapladib de Forma 3 es sobreponer el espectro IR de la muestra con el espectro IR de la Figura 7. Un experto en la técnica
15 puede sobreponer el espectro IR de una muestra desconocida de rilapladib, obtenida usando los métodos descritos en la presente, sobre la Figura 7 y, usando experiencia y conocimiento en la técnica, determinar fácilmente si el espectro IR de la muestra desconocida está sustancialmente de acuerdo con la Figura 7 y por lo tanto de la misma forma que el rilapladib de Forma 3. La
20 misma técnica se puede emplear usando la Figura 8 para determinar si una muestra particular es rilapladib Forma 1.

En algunas modalidades, el rilapladib de Forma 3 tiene un contenido de agua de hidratación de no más de 3% en peso (p/p), en

modalidades más particulares de no más de 2% p/p, 1.5% p/p, 1% p/p, 0.7% p/p, o no más de 0.5% p/p. Como se usa en la presente, "anhidro" se refiere a un contenido de agua de hidratación de $\leq 0.5\%$ p/p. El contenido de agua de hidratación se puede medir por medio del método de Karl Fischer que es bien conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en la Farmacopea de EE.UU. de 1990 en las páginas 1619-1621, y en la Farmacopea Europea, segunda edición (1992) parte 2, fascículo décimo sexto en v. 3.5-6.1.

En algunas modalidades, la Forma 3 es no higroscópica.

En algunas modalidades, el rilapladib de Forma 3 es sustancialmente puro. Como se usa en la presente, el término "sustancialmente puro", cuando se usa en referencia a una forma de estado sólido (como una polimorfa o poliamorfa) de rilapladib, se refiere a la forma de estado sólido (por ejemplo, Forma 3) que es al menos 90% en peso pura. Esto significa que la forma de rilapladib contiene menos del 10% en peso de cualquier otro compuesto y, en particular, contiene menos del 10% en peso de cualquier otra forma de rilapladib. En modalidades particulares, sustancialmente puro se refiere a una forma de estado sólido que es al menos 95% pura, al menos 97% pura o al menos 99% pura en peso. Esto significa que la forma de rilapladib contiene menos del 5%, 3% ó 1% en peso respectivamente de cualquier otro compuesto y, en particular, contiene menos del 5%, 3% ó 1% en peso respectivamente de cualquier otra forma de rilapladib. La pureza sustancial se puede determinar usando métodos convencionales como se conocen en la técnica, por ejemplo, Cromatografía

Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) y métodos como los que se divulgan en la presente para identificar formas en una mezcla de formas de cristal.

En algunas modalidades, el rilapladib de Forma 3 comprende $\leq$ 1% en peso de solvente(s). El porcentaje de solvente se puede determinar
5 fácilmente usando métodos convencionales como los conocidos en la técnica, por ejemplo, Cromatografía de Gases. El análisis termogravimétrico por medio de métodos como los conocidos en la técnica también se pueden usar para determinar el solvente o el contenido de agua de un material, proporcionando porcentaje de pérdida de peso sobre el calentamiento.

10 En algunas modalidades, el rilapladib de Forma 3 se caracteriza por las siguientes propiedades: un espectro IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 7; una pureza sustancial de $\geq$ 97% en peso (por medio de HPLC sobre base libre de agua y solvente); un contenido total de solvente de $\leq$ 1% en peso; y un contenido de agua de hidratación de $\leq$ 0.5% en peso. En
15 modalidades particulares, dicho rilapladib de Forma 3 se caracteriza además por tener un patrón XRPD sustancialmente de acuerdo con la Figura 1 y/o un punto de fusión de aproximadamente 175°C (por ejemplo, por medio de Calorimetría de Barrido Diferencial o "DSC").

La presente invención incluye la Forma 3 de rilapladib tanto en
20 forma sustancialmente pura como mezclada con una o más de otras formas de rilapladib (incluyendo, por ejemplo, una mezcla que comprende más del 10% en peso total de una o más de otras formas). Otras formas de rilapladib incluyen una o más de otras polimorfos, incluyendo pero sin limitarse a la

Forma 1, y/o uno o más solvatos que incluyen pero no se limitan a hidratos. Como lo reconocerán los expertos en la técnica, las polimorfos pueden ser esencialmente anhidras o solvatadas (por ejemplo, hidratadas).

Las mezclas de la Forma 3 de rilapladib con otra(s) forma(s) de rilapladib pueden resultar en el enmascaramiento o ausencia de uno o más de los picos de difracción de polvo de rayos X, picos de espectro Raman y picos IR precedentes divulgados en la presente para la Forma 3 de rilapladib. Se conocen en la técnica los métodos para analizar dichas mezclas de formas para proporcionar la identificación precisa de la presencia o ausencia de una forma particular en la mezcla. Los métodos adecuados para la identificación y/o cuantificación de las formas particulares en una mezcla se conocen bien en la técnica, por ejemplo, IR, Raman, RMNES, IR Cercano (NIR), XRPD y ATR-IR. Las mezclas también pueden resultar en puntos de fusión múltiples; la presencia de un punto de fusión de $\geq 165^{\circ}\text{C}$ es indicativa de la presencia de la Forma 3.

Los procedimientos para preparar rilapladib de Forma 3 de la invención también están dentro del ámbito de esta invención.

En algunas modalidades, un procedimiento para preparar rilapladib de Forma 3 comprende:

- (a) formar una mezcla de rilapladib en un solvente;
- (b) cristalizar rilapladib de la mezcla, en donde el material cristalizado comprende la Forma 3 de rilapladib, y

(c) aislar el rilapladib cristalizado que comprende la Forma 3 de rilapladib.

En algunas modalidades, el procedimiento además comprende sembrar la mezcla de rilapladib y solvente con rilapladib de Forma 3.

5 En algunas modalidades, el procedimiento además comprende el paso de secar el rilapladib aislado que comprende la Forma 3 de rilapladib.

En el paso (a), formar la mezcla de rilapladib y solvente, en algunas modalidades el rilapladib es una forma distinta de la Forma 3, por ejemplo, Forma 1 de rilapladib. En algunas modalidades, el rilapladib es de
10 Forma 3 (por ejemplo, en una recristalización de Forma 3 previamente preparada, incluyendo de otra forma como la Forma 1).

Los solventes adecuados incluyen acetonitrilo, THF (tetrahidrofurano), acetato de etilo, tolueno, heptano, acetona, etanol acuoso, MIBK, DiMAC y mezclas de los mismos. En algunas modalidades
15 particulares, el solvente es o comprende MIBK o una mezcla de MIBK y DiMAC.

En algunas modalidades, el solvente es 1,4-dioxano, 1-butanol, 1-propanol, acetona, acetona:agua (1%), acetona:agua (50%), ciclohexano, ciclohexanona, DEGDME (dietilenglicol), dimetiléter, dimetil carbonato,
20 dioxano:agua (1%), DMA (dimetil acetamida), DMSO, EtOAc (acetato de etilo), EtOAc:ciclohexano (1:2), EtOAc:tolueno (1:2), heptano, IPA (alcohol isopropílico), IPA:iPrOAc (1:2), IPA:agua (1%), isopropil éter (IPE), isopropil acetato (iPrOAc), MeCN (acetonitrilo), MeCN:agua (1%), MEK (metil etil

cetona), MeOAc (acetato de metilo), MeOH (metanol), MeOH:agua (1%), MeOH:agua (20%), MeOH:agua (50%), MIBK, MIBK saturado con agua, MIBK:DMA (8:1), NMP (metil pirrolidona), PEG (polietilenglicol) 400, TBME (t-butil metil éter), THF:agua (1%), tolueno, agua o una combinación de los
5 mismos.

En algunas modalidades, el rilapladib se disuelve en el solvente.

En otras modalidades, la mezcla de rilapladib/solvente es un lodo.

El solvente y/o la mezcla se pueden calentar, por ejemplo, para facilitar la disolución. En algunas modalidades, el solvente y/o la mezcla están
10 a temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente a 25°C. En otras modalidades, el solvente y/o mezcla se enfrían, por ejemplo, para facilitar la cristalización, por ejemplo, a una temperatura por debajo de la ambiente.

El paso (b) de cristalizar el rilapladib de la mezcla puede opcionalmente comprender enfriar la mezcla, por ejemplo, enfriar por encima
15 de la temperatura ambiente, o enfriar desde la temperatura ambiente.

El procedimiento puede involucrar calentar y/o enfriar, o ciclar la temperatura del solvente y/o mezcla como se conoce en la técnica de cristalización y recristalización. En varias modalidades, la Forma 3 se recristaliza a partir de uno o más de los solventes mencionados anteriormente
20 preparando un lodo de rilapladib de Forma 3 en el solvente y el ciclado de temperatura, por ejemplo, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C ó 50°C, por ejemplo, por aproximadamente 2 a 3 días (por ejemplo, 48 a 60 horas).

En algunas modalidades, el paso de cristalización se lleva a cabo por un periodo de al menos aproximadamente 12 horas, particularmente, por ejemplo, al menos aproximadamente 15, 24, 48, 60 ó 72 horas (incluyendo aproximadamente 12, 15, 24, 48, 60 y 72 horas).

5 El paso (c) de aislar el rilapladib cristalizado se puede conseguir por medio de métodos convencionales como filtración.

El secado del material aislado se puede conseguir por medio de métodos convencionales, como el secado al vacío con o sin calor.

La presente invención abarca combinaciones de las
10 modalidades de procedimientos anteriormente mencionadas.

El rilapladib es un inhibidor de la enzima lipoproteínica asociada fosfolipasa A₂ (Lp-PLA₂) y como tal se espera que se pueda usar en terapia. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención proporciona un método para inhibir Lp-PLA₂ en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al
15 sujeto una cantidad efectiva de rilapladib Forma 3. Por lo tanto, en un aspecto adicional la presente invención proporciona rilapladib de Forma 3 para usarse en terapia. Las enfermedades o trastornos para los que se puede usar el rilapladib de Forma 3 incluyen aquellos divulgados en WO02/30904A1, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782,
20 WO2012/075917, WO2012/076435 o en las Publicaciones de Solicitud de Patente de EE.UU. Nos. US 2008/0279846 (publicada el 13 de noviembre de 2008), US2010/0239565 (publicada el 23 de septiembre de 2010), o US2008/0280829 (publicada el 13 de noviembre de 2008), todas incorporadas

en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, el rilapladib de Forma 3 se usa para tratar una enfermedad o trastorno seleccionado de aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, condiciones inflamatorias del cerebro como la Enfermedad de Alzheimer, infarto al miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda, inflamación crónica, soriasis, retinopatía diabética, edema macular diabético, demencia vascular, esclerosis múltiple y úlceras de la piel.

La invención de conformidad incluye un método para tratar un trastorno o enfermedad que está mediada por Lp-PLA₂ en un sujeto que lo necesite que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de rilapladib de Forma 3 o una composición del mismo.

En algunas modalidades, el trastorno o enfermedad que está mediada por Lp-PLA₂ se selecciona de aterosclerosis, diabetes, hipertensión, angina de pecho, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, condiciones inflamatorias del cerebro como la Enfermedad de Alzheimer, infarto al miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda, inflamación crónica, soriasis, retinopatía diabética, edema macular diabético, demencia vascular, esclerosis múltiple y úlceras de la piel. En modalidades particulares, el trastorno o enfermedad es la Enfermedad de Alzheimer.

En algunas modalidades de los métodos de administración en la presente, el sujeto es un mamífero, por ejemplo, un humano.

Los métodos de administración incluyen administrar una cantidad efectiva de rilapladib de Forma 3 (incluida como una composición farmacéutica que comprende rilapladib de Forma 3) en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia. El rilapladib de Forma 3 se puede
5 administrar en una terapia de combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos activos como administración separada de los agentes farmacéuticos activos y/o administración con al menos uno de otro agente farmacéutico activo como una forma de dosificación de combinación. Los métodos de la invención incluyen todos los regímenes de tratamiento
10 terapéutico conocidos.

Como se usa en la presente, "tratamiento", "tratar" y similares incluyen la profilaxis y se refieren a mejorar o aliviar la condición especificada, eliminando o reduciendo uno o más síntomas de la condición, desacelerando o eliminando el inicio o la progresión de la condición, y previniendo o
15 demorando la reaparición de la condición en un sujeto anteriormente afligido o diagnosticado. La profilaxis (o la prevención o la demora del inicio de la condición) típicamente se consigue administrando un fármaco de la misma o de una manera similar como se haría a un sujeto con la enfermedad o condición desarrollada.

20 "Cantidad efectiva" significa la cantidad de sustancia de fármaco (es decir, rilapladib de Forma 3, opcionalmente en combinación con otros agentes farmacéuticos que incluyen otras formas de rilapladib) que provoca la respuesta biológica o médica deseada que se busca en un sujeto, por

ejemplo, por parte de un investigador o clínico. Dicha respuesta incluye el alivio de los síntomas de la condición que se está tratando, mejorar o aliviar la condición especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la condición, desacelerar o eliminar el inicio o progresión de la condición, prevenir o
5 demorar la reaparición de la condición en un sujeto previamente afligido o diagnosticado, y/o prevenir o demorar el inicio de la condición que se está tratando.

Una modalidad de la invención incluye administrar rilapladib de Forma 3 o una composición farmacéutica que contiene el mismo en una
10 terapia de combinación.

Una modalidad de la invención incluye administrar rilapladib de Forma 3 o una composición farmacéutica que contiene el mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente
15 mencionados. Dichos agentes adicionales incluyen cualquiera de los agentes descritos en la presente.

Algunas modalidades de la invención incluyen administrar rilapladib de Forma 3 o una composición farmacéutica que contiene el mismo en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales
20 seleccionados de agente anti-hiperlipidémico, anti-ateroesclerótico, anti-diabético, anti-angina, anti-inflamatorio o anti-hipertensión o un agente para disminuir la Lp(a). Ejemplos de los anteriores incluyen inhibidores de la síntesis de colesterol como estatinas, anti-oxidantes como probucol,

sensibilizadores de insulina, antagonistas del canal de calcio, fármacos antiinflamatorios como NSAIDs, e inhibidores de Lp-PLA₂. Los ejemplos de agentes para disminuir la Lp(a) incluyen los aminofosfatos descritos en WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312 (Symphar SA y
5 SmithKline Beecham). Las estatinas incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. Los ejemplos de agentes antidiabéticos y activadores PPARgamma de sensibilizadores de insulina, por ejemplo, GI262570 (GlaxoSmithKline), y la clase glitazona de compuestos como rosiglitazona (AVANDIA,
10 GlaxoSmithKline), troglitazona y pioglitazona. Los ejemplos de inhibidores de Lp-PLA₂ incluyen aquellos divulgados en las publicaciones anteriormente mencionadas WO02/30904, WO08/140449, WO2008/141176, WO2012/080497, WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 y US2008/0280829; otros agentes adicionales
15 que se pueden usar en terapia de combinación con rilapladib de Forma 3 son cualquiera de los agentes divulgados en cualquiera de estas publicaciones para uso combinado con el inhibidor de Lp-PLA₂.

Algunas modalidades de la invención incluyen administrar rilapladib de Forma 3 o una composición farmacéutica que contiene el mismo
20 en una terapia de combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que incluyen agentes seleccionados de inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA y combinaciones de los mismos. Los ejemplos particulares

de dichos agentes incluyen tacrina, donepezil (por ejemplo, ARICEPT), rivastigmina (por ejemplo, EXELON y EXELON PATCH), galantamina (por ejemplo, RAZADYNE), y memantina (por ejemplo, AKATINOL, AXURA, EBIXA/ABIXA, MEMOX y NAMENDA).

5 Algunas modalidades de la invención incluyen administrar rilapladib de Forma 3 o una composición farmacéutica que contiene el mismo en una terapia de combinación con una o más de otras formas de rilapladib, para cualquiera de los usos de rilapladib de Forma 3 divulgados en la presente.

10 La terapia de combinación incluye la co-administración de rilapladib de Forma 3 y dicho otro agente farmacéutico, administración secuencial de rilapladib de Forma 3 y el otro agente farmacéutico, administración de una composición que contiene rilapladib de Forma 3 y el otro agente farmacéutico, o administración simultánea o composiciones
15 separadas que contienen rilapladib de Forma 3 y el otro agente farmacéutico.

 Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos (o más) compuestos farmacéuticos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y se pueden formular juntos para la administración. Cuando se formulan separadamente se pueden
20 proporcionar en cualquier formulación conveniente, de una manera conocida por lo expertos en la técnica.

 Cuando la Forma 3 de rilapladib se usa en combinación con un segundo agente terapéutico, la dosis de cada compuesto puede diferir de

cuando los compuestos se usan solos. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por parte de los expertos en la técnica.

La invención incluye el uso de rilapladib de Forma 3 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar las enfermedades y trastornos antes mencionados en un sujeto que lo necesite, en donde la
5 composición comprende rilapladib de Forma 3 y un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como una mezcla).

La invención además incluye el uso de rilapladib de Forma 3 como una sustancia terapéutica activa, en particular en el tratamiento de una
10 o más de las enfermedades o trastornos antes mencionados.

En otro aspecto, la invención incluye el uso de rilapladib de Forma 3 en la fabricación de un medicamento para usarse en el tratamiento de una o más de las enfermedades o trastornos anteriormente mencionados.

El rilapladib de Forma 3 (incluyendo una composición farmacéutica del mismo) se puede administrar por rutas ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), o por inyección (intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral).
15

"Portador farmacéuticamente aceptable" significa cualquiera de uno o más compuestos y/o composiciones que son de suficiente pureza y calidad para usarse en la formulación de una sustancia de fármaco que, cuando se administra apropiadamente a un humano, no produce una reacción
20

adversa, y que se usan como un vehículo para una sustancia de fármaco (por ejemplo, rilapladib de Forma 3).

La invención además incluye el procedimiento para hacer la composición farmacéutica que comprende combinar (por ejemplo, mezclar) rilapladib de Forma 3 y un portador farmacéuticamente aceptable; e incluye aquellas composiciones farmacéuticas que resultan de dicho procedimiento, dicho procedimiento incluye técnicas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, el rilapladib de Forma 3 se puede nano-moler antes de la formulación. El rilapladib de Forma 3 también se puede preparar moliendo, micronizando o usando otros métodos de reducción de tamaño de partícula conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero no limitan a, aquellos descritos en las Patentes de EE.UU. Nos. 4,826,689, 5,145,684, 5,298,262, 5,302,401, 5,336,507, 5,340,564, 5,346,702, 5,352,459, 5,354,560, 5,384,124, 5,429,824, 5,503,723, 5,510,118, 5,518,187, 5,518,738, 5,534,270, 5,536,508, 5,552,160, 5,560,931, 5,560,932, 5,565,188, 5,569,448, 5,571,536, 5,573,783, 5,580,579, 5,585,108, 5,587,143, 5,591,456, 5,622,938, 5,662,883, 5,665,331, 5,718,919, 5,747,001, las solicitudes PCT WO 93/25190, WO 96/24336, y WO 98/35666, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), las enseñanzas completas del cual se incorporan en la presente como referencia.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas adecuadas para usarse en la presente invención incluyen los portadores y composiciones divulgadas en las ya mencionadas WO02/30904A1, WO2008/141176, WO08/140449, WO2012/080497, 5 WO2012/037782, WO2012/075917, WO2012/076435, US 2008/0279846, US2010/0239565 y US2008/0280829.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), e inyección (intraperitoneal, subcutánea, 10 intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación como una tableta, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio de iones, solución ocular estéril o dispositivo de suministro ocular (como un lente de contacto y similares que facilitan la liberación inmediata, liberación temporizada o liberación sostenida), solución o 15 suspensión parenteral, medida de aerosol o spray líquido, gota, ampolleta, dispositivo auto-inyector, supositorio o una solución tópica, ungüento, parche transdérmico u otro vehículo transdérmico; para administración ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral, tópica, rectal o por inhalación o insuflación.

Las composiciones de la invención adecuadas para 20 administración oral incluyen formas sólidas como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones.

Las formas útiles para administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

La forma de dosificación que contiene la composición farmacéutica de la invención contiene una cantidad efectiva de la sustancia de fármaco (rilapladib de Forma 3 y opcionalmente, uno o más de otros agentes farmacéuticos activos, por ejemplo, como se describen en la presente) necesaria para proporcionar un efecto terapéutico y/o profiláctico.

En algunas modalidades, la composición que se administra es una forma de unidad de dosis como una tableta o cápsula. Cada unidad de dosificación para administración oral puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg (por ejemplo, aproximadamente 250 mg) (y para administración parenteral de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 25 mg) de rilapladib de Forma 3. El régimen de dosificación diaria para un paciente adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, una dosis oral de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, por ejemplo, de aproximadamente 250 mg, o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre aproximadamente 0.1 mg y aproximadamente 25 mg de rilapladib de Forma 3, el compuesto se administra de 1 a 4 veces por día. Adecuadamente, el compuesto se administrará por un periodo de terapia continua, por ejemplo, por una semana

o más. Se entenderá que en las dosificaciones precedentes, "aproximadamente" incluye las dosificaciones específicamente mencionadas.

Las dosificaciones variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular que se esté tratando (por ejemplo, edad, peso, dieta
5 y tiempo de administración), la severidad de la condición que se está tratando, el(los) compuesto(s) que se están empleando, el modo de administración y la fuerza de la preparación.

Una composición oral preferiblemente se formula con un portador farmacéuticamente aceptable como una composición homogénea, en
10 donde la sustancia de fármaco (rilapladib de Forma 3 y cualquier otro agente farmacéutico activo opcional) se dispersa uniformemente a través de la mezcla, la cual se puede subdividir fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de la sustancia de fármaco. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir uno o más compuestos conocidos
15 en la técnica para formas de dosificación farmacéuticas orales, incluyendo, por ejemplo, almidón, azúcar (por ejemplo, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz, diluyentes (por ejemplo, agua), agentes de granulación, lubricantes, deslizantes, agentes aglutinantes, agentes desintegradores, gelatina, metil celulosa, agar, bentonita, excipientes
20 (por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y jarabe), ingredientes convencionales de formación de comprimidos (por ejemplo, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico y

cualquiera de una variedad de gomas que incluyen gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, acacia y tragacanto).

Las tabletas y cápsulas representan una forma de unidad de dosificación oral ventajosa. Las tabletas se puede revestir con azúcar o se
5 pueden revestir con una película usando técnicas estándar. Las tabletas también se pueden revestir o de otra manera pueden combinarse para proveer un efecto terapéutico prolongado de liberación controlada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, en donde el componente externo está en la forma
10 de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes además se pueden separar por medio de una capa que resiste la desintegración en el estómago (como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrase o sostenga la liberación. Se puede usar una variedad de materiales de capa entérica o no-entérica o de
15 revestimiento (como ácidos poliméricos, lacas, acetil alcohol y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

En algunas modalidades la forma de dosificación oral es una tableta. Los aditivos apropiados en dicha tableta pueden comprender diluyentes (también conocidos para la persona con habilidad en la técnica
20 como llenadores) como celulosa microcristalina, manitol, lactosa (por ejemplo, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa y mezclas de los mismos), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato dicálcico o mezclas de los mismos; aglutinantes como hidroxipropilmetilcelulosa (también conocida como

hipromelosa), hidroxipropil-celulosa, polivinilpirrolidona, almidón pre-gelatinizado o goma acacia o mezclas de los mismos; desintegradores como celulosa microcristalina (por ejemplo, tanto como diluyente como como desintegrador), polivinilpirrolidona entrelazada, glicolato de almidón de sodio, 5 croscarmelosa de sodio o mezclas de los mismos; lubricantes como estearato de magnesio o ácido esteárico, deslizantes o ayudantes de flujo como sílice coloidal, talco o almidón, y estabilizadores como poloxámero, sílice amorfo desecante, agentes colorantes, sabores, etc. En algunas modalidades, la tableta comprende un diluyente, aglutinante, lubricante y un desintegrador, por 10 ejemplo, lactosa como diluyente, un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), estearato de magnesio como lubricante, croscarmelosa de sodio como desintegrador y celulosa microcristalina como diluyente y/o desintegrador. La tableta opcionalmente puede estar revestida, por ejemplo, con una o más películas, sellos o cubiertas entéricas.

15 El diluyente puede estar presente en un intervalo de 10 a 80% en peso del núcleo de la tableta. El lubricante puede estar presente en un intervalo de 0.25 a 2% en peso del núcleo. El desintegrador puede estar presente en un intervalo de 1 a 10% en peso del núcleo. La celulosa microcristalina, si está presente, puede estar presente en un intervalo de 10 a 20 80% en peso del núcleo.

En algunas modalidades, el núcleo de tableta comprende celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, hipromelosa, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio. En algunas modalidades, la tableta se

reviste con una cubierta de película, por ejemplo, que comprende un polímero, plastificante y pigmento opcional adecuados, como la serie de revestimientos OPADRY. En algunas modalidades la cubierta de película comprende hipromelosa, polietilenglicol (por ejemplo, PEG400) y dióxido de titanio, por ejemplo, OPADRY OY-S-28876.

Para administración ocular, una composición farmacéutica preferiblemente está en la forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan adecuadamente como formulaciones de gotas para los ojos y se llenan en contenedores apropiados para facilitar la administración en el ojo, por ejemplo, un gotero ajustado con una pipeta adecuada. Preferiblemente las composiciones son estériles y a base de agua, usando agua purificada. Además del rilapladiol de Forma 3, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un surfactante; b) un agente espesante; c) un antioxidante; d) otros excipientes como un alcohol, agente isotónico, regulador de pH, conservador y/o agente que controla el pH. El pH de la composición oftálmica deseablemente está en el intervalo de 4 a 8. Las composiciones oftálmicas también se formulan adecuadamente como un ungüento.

Sin elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes ejemplos han de interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

En los siguientes Ejemplos y a lo largo de esta divulgación se usan abreviaturas. A menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas se definen como se indica:

5	ATR	Reflectancia Total Atenuada
	CDI	1,1' carbonildiimidazol
	cGMP	buena práctica de fabricación clínica actual
	DEGDME	dietilenglicol
	DiMAC	dimetilacetamida
	DMA	dimetil acetamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DSC	Calorimetría de Barrido Diferencial
	EtOAc	acetato de etilo
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
10	IPA	alcohol isopropílico
	IPE	isopropil éter
	iPrOAc	acetato de isopropilo
	IR	Infrarrojo
	MDC	diclorometano
	MeCN	acetonitrilo
	MEK	metil etil cetona
	MeOAc	acetato de metilo
	MeOH	metanol
	MIBK	metilisobutilcetona
15	EM (IE)	Espectrometría de Masas (Ionización de Electrones)
	NMP	metil pirrolidona
	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	PEG	polietilenglicol
	TBME	t-butil metil éter
	TBTU	(O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato)
	TFA	ácido trifluoroacético
	TG	termogravimetría
	THF	tetrahidrofurano
20	XRPD	Difracción de Polvo de Rayos X

Otras abreviaturas usadas en la presente tienen su significado ordinario.

EJEMPLO 1**Comparativo - una preparación de la Forma 1 de rilapladib**

- (a) Preparación de rilapladib a cGMP (buena práctica de
5 fabricación clínica actual)

Para una preparación de ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]acético y *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina véase, por ejemplo, WO02/30904.

Se cargaron ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-
10 il]acético (54.0g, 0.15 mol), *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (58.6 g, 0.15mol, 1.0 eq) y diclorometano (MDC) (900ml) en un vaso de fondo redondo de 3L con agitación bajo nitrógeno. Se agregaron trietil amina (56.4 ml, 41.0g, 0.4 mol, 2.7 eq) y TBTU (O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato) (52.7 g, 0.16
15 mol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 minutos se obtuvo una solución roja. Después de aproximadamente 2 horas la mezcla se templó mediante la adición de HCl acuoso 2M (500 ml) y se dejó en agitación por 10 minutos. Se agregó NaOH acuoso 2M (600 ml) lentamente con enfriamiento en baño de agua. La capa
20 orgánica se separó y se lavó con agua (500 ml) (la separación fue lenta). La solución de MDC se secó sobre sulfato de sodio (100 g), se filtró y el residuo se lavó con MDC (100 ml). La evaporación dio un aceite rojo (130 g). Éste se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se filtró en un vaso de fondo redondo de

2L. Se agregó heptano (500 ml) y la mezcla se dejó en agitación por 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora a 0 a 5 °C el producto se filtró y el residuo se lavó con MDC (100 ml). La separación dio un aceite rojo (130 g). Éste se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se filtró en un vaso de fondo redondo de 2L. Se agregó heptano (500 ml) y la mezcla se dejó en agitación por 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora a 0 a 5 °C el producto se filtró y se lavó con heptano (100 ml). El secado en el horno al vacío a 35 °C durante la noche dio un sólido rosa pálido (89 g, 81%). La HPLC mostró 98.46% de rilapladib; impurezas totales 1.54%; impureza más grande 0.47% (Columna: 50 x 2.1 mm XTerra MS C18 3.5 μ m, temperatura de columna: 40 °C, Eluyente A: 0.1% v/v TFA (ácido trifluoroacético) en H₂O, Eluyente B: 0.1% v/v TFA en MeCN, Velocidad de flujo: 0.25 mL min⁻¹, Gradiente: 15-40% B en 15 mins; 20 mins a 40% B, 40-90% B en 15 mins, 90-15% B en 1 min; re-equilibrio de 9 min, Preparación de muestra: ~0.3 mg en 1.0 mL MeCN + 1.0 mL H₂O, Vol. de Iny.: 10 μ L, Detección: UV a 254 nm).

(b) Recristalización de rilapladib preparado en (a) anteriormente, a cGMP

El rilapladib del paso (a) (85 g) se disolvió en acetato de etilo (375 ml) con calentamiento y la solución se filtró usando un embudo de Buchner. La solución se cargó en un vaso de 2L y se enjuagó con acetato de etilo (50 ml). Se agregó heptano (425 ml) y la mezcla se calentó a 70 °C. No se obtuvo una solución clara, de modo que se agregó acetato de etilo adicional

(75 ml, después 100 ml) hasta que se obtuvo la solución. La solución se enfrió a 40°C y se agregó la simiente (rilapladib preparado bajo el paso (a) anterior, 100 mg). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora, después se agitó a 0 a 5°C por 1 hora. El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo:heptano 1:1 (100 ml) y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40°C. La ¹H RMN mostró algo de heptano restante; la HPLC mostró 99.23% de rilapladib; impurezas totales 0.77%; impureza más grande 0.26% (condiciones de HPLC como en el paso (a)). Después del secado por una noche adicional, la RMN virtualmente no mostró heptano. El producto de rilapladib (76.2 g, 90%) se analizó y se encontró que era consistente con la Forma 1 de rilapladib.

(c) Preparación de rilapladib a cGMP

Se cargaron ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]acético (70.0 g, 0.193 mol), *N*-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (76.0 g, 0.193 mol) y diclorometano (MDC) (1.15 L) en un vaso de fondo redondo de 3L con agitación bajo nitrógeno. Se agregaron trietil amina (72.9 ml, 52.9 g, 0.523 mol, 2.7 eq) y TBTU (68.4 g, 0.213 mol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se disolvió una gota de la mezcla de reacción en 5 ml de metanol y se analizó por medio de HPLC, lo que mostró 71% de rilapladib (Columna - simetría C8, 5 µm, 3.9 x 150 mm; flujo - 1 ml/min; Temp - ambiental; Longitud de onda - 254 nm; Gradiente - 90% de 0.1% de TFA en agua, 10% de acetonitrilo

incrementado a 90% de acetonitrilo por 10 minutos, sostenido por 8 minutos y disminuido a 10% de acetonitrilo). La mezcla se templó mediante la adición de ácido clorhídrico 2M (500 ml) y se dejó en agitación por media hora. Se agregó NaOH acuoso 2M (600 ml) lentamente con enfriamiento en baño de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (500 ml). La solución de MDC se secó sobre sulfato de sodio (100g), se filtró y el residuo se lavó con MDC (100 ml). La evaporación dio un aceite anaranjado (190 g). Éste se disolvió en acetato de etilo (650 ml) y se filtró en un vaso de fondo redondo de 2L con 3 cuellos. Se agregó heptano (650 ml) seguido de simiente de rilapladib (100 mg, preparado de conformidad con el paso (b) anterior). Después de 1 hora a 20 a 25°C y 1 hora a 0 a 5°C el producto se filtró y se lavó con acetato de etilo:heptano 1:1 (100 ml). El secado durante la noche en el horno al vacío (18 horas) a 40°C dio rilapladib como un sólido beige (100.0 g, 70%).

15

(d) Purificación y recristalización de rilapladib de (c)

Se purificaron 45g de rilapladib del paso (c) por medio de cromatografía en gel de sílice en lotes de 25 y 20 g. Cada uno se colocó en una columna con 250 g de gel de sílice usando 5% de metanol en MDC (cada una de 3L). Las fracciones del producto se combinaron y se evaporan a sequedad. La espuma amarilla se disolvió en acetato de etilo (200 ml), se filtró en un vaso de fondo redondo de 3 cuellos de 1L y se lavó con acetato de etilo (100 ml). La solución se calentó a 50°C y se agregó heptano (200 ml). Se

agregó la simiente de rilapladib (100 mg) a 40 °C y el lodo se agitó por 1 hora a temperatura ambiente y 2 horas a 0 a 5 °C. El producto se filtró, se lavó con heptano (50 ml) y se secó en un horno al vacío a 40 °C. Esto dio rilapladib como un sólido blancuzco (36.7 g, 82%). La HPLC mostró 98.94% de rilapladib; 1.06% de impurezas; impureza más grande 0.21% (condiciones de HPLC como en el paso (a)). La RMN no mostró solvente.

El producto se caracterizó de varias formas y se determinó que era de la forma llamada Forma 1 de rilapladib. Proporcionó un patrón XRPD como el que se representa en la Figura 3, un espectro Raman como el que se representa en la Figura 4 y un punto de fusión capilar de 116 a 118 °C. Adicionalmente, exhibió un DSC endotérmico de 110 °C y una pérdida de peso del 0.04% por medio de TG (termogravimetría), y se caracterizó por medio de Sorción Dinámica de Vapor como un -anhidrato no-higroscópico y cristalino.

Los detalles de adquisición y del instrumento XRPD fueron los siguientes. Los patrones de polvo se obtuvieron usando un difractómetro de polvo de Rayos X Bruker D8 Advance configurado con un ánodo de Cu (40 kV, 40 mA), ranura de divergencia variable, ranuras Soller primarias y secundarias y un detector sensible a la posición. Los datos se adquirieron sobre el intervalo de 2 a 35 grados 2-theta (radiación de Cobre K-alfa) usando un tamaño de paso de 0.0145 grados 2-theta (tiempo por paso: 1 s). Las muestras (ligeramente molidas) se empacaron en vasos llenos hasta el tope que se rotaron durante la adquisición de datos.

El patrón XRPD se muestra en la Figura 3 y es representativo de la Forma 1 de rilapladib. Los siguientes picos pueden ser particularmente útiles para identificar la Forma 1: 5.5, 5.9, 8.8, 10.9, 11.5, 11.8, 12.3, 14.5, 15.7, 16.6, 17.4, 18.2, 18.5, 20.4, 22.0, 23.3, y 24.2 grados (± 0.1 grados respectivamente); los picos 5.5, 8.8, 10.9, 14.5 y 18.2 grados (± 0.1 grados respectivamente) pueden ser particularmente útiles. Como lo apreciarán los expertos en la técnica, estos picos no representan una lista exhaustiva de picos exhibidos por la Forma 1 de rilapladib. Adicionalmente, aunque los picos anteriormente mencionados pueden ser útiles para identificar la Forma 1, la identificación de una muestra desconocida de rilapladib preferiblemente se lleva a cabo comparando el XRPD completo con el de la Figura 3 como se describe anteriormente en la presente.

Los datos Raman se adquirieron sobre un Nicolet FT-Raman 960 E.S.P., usando excitación de 1064 nm y poder de 400 mW. La resolución de los escaneos fue de 4cm^{-1} . Los detalles específicos se describen anteriormente en la presente.

El espectro Raman se muestra en la Figura 4 y es representativo de la Forma 1 de rilapladib. Las bandas que pueden ser útiles para identificar la Forma 1 incluyen posiciones de banda en 86, 112, 158, 181, 263, 519, 528, 615, 629, 694, 739, 746, 764, 777, 808, 822, 1036, 1164, 1180, 1290, 1344, 1471, 1526, 1576, 1613, 1619, 2928, 2955, 3064, y 3080 cm^{-1} ($\pm 1\text{ cm}^{-1}$ respectivamente); las posiciones de banda en 86, 112, 263, 746, 1164, 1344, 1619, 3064, y 3080 cm^{-1} ($\pm 1\text{ cm}^{-1}$ respectivamente) pueden ser particularmente

indicativas. Las posiciones de pico de picos significativos redondeados al número de onda entero más cercano incluyen 3064, 2955, 1619, 1576, 1526, 1344, 1290, 1180, 808, 112, y 86 cm^{-1} . Estas bandas, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente, pueden ser útiles para identificar la Forma 1. Como lo
5 apreciarán los expertos en la técnica, estas bandas no representan una lista exhaustiva de picos exhibidos por la Forma 1 de rilapladib. Adicionalmente, aunque las bandas mencionadas anteriormente pueden ser útiles para identificar la Forma 1, como se describió anteriormente, la identificación de una muestra desconocida de rilapladib preferiblemente se lleva a cabo
10 comparando el espectro Raman completo con el de la Figura 4.

EJEMPLO 2

Comparativo - una preparación de la Forma 2 de rilapladib

15 La Forma 1 de rilapladib se recrystalizó por medio de evaporación lenta de tolueno. Se disolvieron 500 mg de rilapladib de Forma 1 de acuerdo con el Ejemplo 1(d) en tolueno (5 a 10 volúmenes) con calentamiento. La solución se dejó evaporar durante un fin de semana. Los sólidos se aislaron y se determinaron las propiedades. Los sólidos de
20 rilapladib resultantes proporcionaron espectros Raman y XRPD diferentes de los del Ejemplo 1(d), y se designaron como Forma 2 de rilapladib. Como se ha hecho notar anteriormente, la Forma 2 está menos definida que la Forma 1 y, aunque ampliamente similares y claramente relacionadas, las

caracterizaciones de estado sólido de la “Forma 2” pueden variar dependiendo de la composición del solvente.

Esta preparación de rilapladib proporcionó un espectro Raman representado por la Figura 6, un patrón XRPD representado por la Figura 5 y un punto de fusión capilar de 114 a 116°C. Adicionalmente, el producto exhibió un DSC endotérmico de 109°C y una pérdida de peso de 1.7% por termogravimetría. La RMN mostró 3.4% de tolueno.

La Figura 5 representa un espectro XRPD de esta muestra de la Forma 2 de rilapladib. La Figura 6 representa un espectro Raman de esta muestra de la Forma 2 de rilapladib. Los detalles del instrumento XRPD y Raman y de adquisición fueron como en el Ejemplo 1. Las posiciones de pico Raman de picos significativos redondeados al número de onda entero más cercano incluyen: 3063, 2947, 1612, 1576, 1528, 1343, 1290, 1180, 1164, 806, 112, y 80 cm^{-1} . Estas bandas, $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente, pueden ser útiles para identificar la Forma 2. Sin embargo, la identificación de una muestra desconocida de rilapladib preferiblemente se lleva a cabo comparando el espectro completo con el de la Figura 5 ó 6, como sea aplicable, como se describió en la presente anteriormente.

EJEMPLO 3

Preparación de rilapladib de Forma 3 y otras formas

Se agregó aproximadamente 1 ml de solvente a viales de mini-reacción (2 por cada solvente usado). Los solventes usados fueron acetonitrilo, THF (tetrahidrofurano), acetato de etilo, tolueno, heptano, acetona y etanol acuoso. El rilapladib de Forma 1 preparado de acuerdo con el

5 Ejemplo 1(d) se agregó y agitó a 10°C hasta que se formó un lodo (en el caso del etanol acuoso, se formó una mezcla bifásica con una capa inferior similar a gel). Las mezclas se agitaron durante la noche a 10°C, después la temperatura se incrementó a 30°C, causando la disolución de los cristales que se habían formado en los solventes distintos del etanol acuoso. Después las

10 mezclas se enfriaron a 10°C, lo que resultó en la recristalización de los sólidos.

Para un conjunto de viales (A) (1 por cada solvente usado), los sólidos se aislaron después de añejamiento adicional por 3 horas a 10°C. El segundo conjunto (B) de viales se sembró con cristales del conjunto 1 y se

15 mantuvo a 10°C durante el fin de semana (aproximadamente 3 días).

Los sólidos se aislaron y se encontró que exhibían los siguientes puntos de fusión (tubo capilar) y endotermos de inicio de DSC:

	1 ^{er} conjunto (A)			2 ^{do} conjunto (B)			
	Solvente		Punto de fusión °C	DSC °C		Punto de fusión °C	DSC °C
5	Acetonitrilo	A1 :	179.9	170	B1 :	180.9-182.2	170
	THF	A2 :	112.3-121.8	103	B2 :	2 fusiones: 113.8-120.6; 175.3-176.6	104; 161
	acetato de etilo	A3 :	2 fusiones: 112.1-118.9; 176.5-179.9	110; 175	B3 :	174.5-177.3	171
	Tolueno	A4 :	115.5	104	B4 :	173.9-178.3	100; 170
	Heptano	A5 :	112.5-122.2	105; 160	B5 :	116.4-126.6	108; 162
10	Acetona	A6 :	178.2-179.5	171	B6 :	173.3-176.6	172

El patrón de difracción de polvo de rayos X del material del 1^{er} conjunto, producto de acetonitrilo cristalizado (A1) se muestra en la Figura 1 y es representativo de la Forma 3 de rilapladib. Los siguientes picos pueden ser particularmente útiles para identificar la Forma 3: ángulos de difracción (2 theta) en las posiciones de 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1 y 22.1 grados (± 0.1 grados respectivamente); los ángulos de difracción (2 theta) en las posiciones 6.2, 7.6, 9.1, 11.2 y 14.3 grados (± 0.1 grados respectivamente) pueden ser particularmente útiles. Los expertos en la técnica apreciarán que estos picos no representan una lista exhaustiva de picos exhibidos por la Forma 3 de rilapladib. Adicionalmente, aunque los picos anteriormente mencionados pueden ser útiles para identificar la Forma 3, la identificación de

una muestra desconocida de rilapladib preferiblemente se lleva a cabo comparando el XRPD completo con el de la Figura 1 como se describe anteriormente en la presente. La Figura 1 no indica la presencia de la Forma 1 o de la Forma 2 de rilapladib, considerando una detectabilidad de 5 aproximadamente 2% de cualquier forma en la Forma 3.

El espectro Raman del material del 1^{er} conjunto, producto de acetonitrilo cristalizado (A1) se muestra en la Figura 2 y es representativo de la Forma 3 de rilapladib. Las siguientes bandas pueden ser particularmente útiles para identificar la Forma 3: las bandas en las posiciones 103, 159, 186, 10 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2933, 2952, y 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente) (por ejemplo, las bandas en las posiciones 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952 y 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente)). Las bandas en las posiciones 103, 276, 752, 1155, 1336, 15 1623, y 3075 cm^{-1} ($\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente) pueden ser particularmente indicativas. Los expertos en la técnica apreciarán que estas bandas no representan una lista exhaustiva de bandas exhibidas por la Forma 3 de rilapladib. Adicionalmente, aunque las bandas mencionadas anteriormente pueden ser útiles para identificar la Forma 3, como se describió anteriormente, 20 la identificación de una muestra desconocida de rilapladib preferiblemente se lleva a cabo comparando el espectro Raman completo con el de la Figura 2.

Los análisis XRPD y Raman de los otros sólidos aislados se resume a continuación:

(A2) - los espectros Raman y XRPD fueron similares a los del Ejemplo 2.

(A3) - el espectro Raman fue como el de los Ejemplos 1(d) y 2 combinados.

5 (A4) - los espectros Raman y XRPD fueron similares a los del Ejemplo 2.

(A5) - los espectros Raman y XRPD fueron consistentes con los del Ejemplo 1(d).

10 (A6) - los espectros Raman y XRPD fueron consistentes con los de (A1).

(B1) - los espectros Raman y XRPD fueron consistentes con los de (A1).

(B2) - los espectros Raman y XRPD fueron similares a los del Ejemplo 2.

15 (B3) - los espectros Raman y XRPD fueron consistentes con los de (A1).

(B4) - El espectro Raman indicó una mezcla de formas. El XRPD fue como el de (A1) y el Ejemplo 2 combinados.

20 (B5) - el espectro Raman fue como el de los Ejemplos 1(d) y 2 combinados. El XRPD fue consistente con el de Ejemplo 1(d).

(B6) - los espectros Raman y XRPD fueron consistentes con el de (A1).

Los detalles del instrumento XRPD y Raman y de adquisición para los productos del Ejemplo 3 fueron como en el Ejemplo 1.

El XRPD, Raman y/o puntos de fusión del 1^{er} conjunto de cristalizaciones de acetonitrilo y acetona (A1 y A6) y del 2^{do} conjunto de cristalizaciones de acetonitrilo, acetato de etilo, tolueno y acetona (B1, B3, B4, B6) son indicativos de la presencia de la Forma 3 de rilapladib. En donde se observaron 2 puntos de fusión, puede estar presente una mezcla de formas de rilapladib, incluyendo la Forma 3. Los puntos de fusión inferiores de aproximadamente 110 a 130°C (por ejemplo, de aproximadamente 112 a 127°C) son indicativos de la presencia de la Forma 1 u otra forma (distinta de la Forma 3). Todas las muestras pueden incluir una forma de rilapladib distinta de la Forma 3.

EJEMPLO 4

Una preparación de la Forma 3 de rilapladib

La Forma 1 de rilapladib se suspendió en los siete solventes usados en el Ejemplo 3 por 2 días a 50°C. El rilapladib de Forma 1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 1(d) se agregó al solvente hasta que se formó un lodo y los sólidos se aislaron. Los puntos de fusión capilares y los endotermos de inicio de DSC para los materiales cristalinos aislados fueron los siguientes:

5

Solvente	Punto de fusión °C	DSC °C
Acetonitrilo	175.1-177.8	172
THF	175.7-177.7	172
acetato de etilo	173.1-175.9	172
Tolueno	173.4-176.8	170
Heptano	171.9-174.6	172
Acetona	175.6-178.4	173
Etanol acuoso	175.9-178.6	172

10

Los patrones XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron consistentes con los descritos en el Ejemplo 3, indicando que se había formado la Forma 3 de rilapladib. Los puntos de fusión de los materiales aislados también son indicativos de la presencia de la Forma 3 de rilapladib.

EJEMPLO 5

Una preparación de la Forma 3 de rilapladib

15

20

Se disolvió 1 gramo de la Forma 1 de rilapladib preparado de acuerdo con el Ejemplo 1(d) en 5 volúmenes de acetato de etilo a 50°C. La solución empezó a cristalizarse. Se enfrió a 0°C y el material cristalino se aisló y secó en un horno al vacío por 1 hora (0.87 g recuperados, punto de fusión capilar 173.8 a 180.0°C, endotermo de inicio de DSC 171°C).

Los patrones XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron consistentes con los descritos en el Ejemplo 3, indicando que

se había formado la Forma 3 de rilapladib. El punto de fusión del material aislado también es indicativo de la presencia de la Forma 3 de rilapladib.

EJEMPLO 6

Una preparación de la Forma 3 de rilapladib

Se disolvió 1 gramo de la Forma 1 de rilapladib preparado de acuerdo con el Ejemplo 1(d) en 5 mL de acetato de etilo a 60 °C. Se agregaron 5 mL de heptano, la mezcla se enfrió a 50 °C y después se sembró con la Forma 3 de rilapladib cristalizada de la Forma 1 suspendida en acetonitrilo a 50 °C por 2 días. La mezcla se enfrió a 0 °C y el material cristalino se aisló y secó en un horno al vacío por 1 hora (0.93g recuperados, punto de fusión capilar 173.8 a 175.1 °C, endotermo de inicio de DSC 170 °C).

Los patrones XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron consistentes con los descritos en el Ejemplo 3, indicando que se había formado la Forma 3 de rilapladib. El punto de fusión del material aislado también es indicativo de la presencia de la Forma 3 de rilapladib.

EJEMPLO 7

Una preparación de la Forma 3 de rilapladib

Se disolvió 1 gramo de la Forma 1 de rilapladib preparado de acuerdo con el Ejemplo 1(d) en 10 mL de acetato de etilo a 50 °C. La mezcla

se sembró con la Forma 3 de rilapladib cristalizada de la Forma 1 suspendida en acetonitrilo a 50°C por 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y el material cristalino se aisló y secó en un horno al vacío por 1 hora (0.85 g recuperados, punto de fusión capilar 174.0 a 176.0°C, endotermo de inicio de DSC 171°C).

5 Los patrones XRPD y Raman para los materiales cristalinos aislados fueron consistentes con los descritos en el Ejemplo 3, indicando que se había formado la Forma 3 de rilapladib. El punto de fusión del material aislado también es indicativo de la presencia de la Forma 3 de rilapladib.

10

EJEMPLO 8

Una preparación de la Forma 3 de rilapladib

El rilapladib de Forma 1 preparado de acuerdo con el Ejemplo 1(d) (1 gramo) se cargó en un vaso de fondo redondo de 10 mL con acetato de etilo (5 mL). La mezcla se calentó a 50°C para dar una solución, después se dejó en agitación a 50°C. Después de varias horas, la mezcla se enfrió a 0 a 5°C y se agitó por una hora. El producto se filtró, se lavó y se secó en el horno al vacío para dar un sólido blanco (960 mg, 94%; punto de fusión capilar 169 a 170°C; endotermo de inicio de DSC 172°C). Los patrones XRPD y Raman para el material aislado fueron consistentes con los descritos en el Ejemplo 3, indicando que se había formado rilapladib de Forma 3. El punto de fusión del producto aislado también es indicativo de la presencia de rilapladib de Forma 3.

EJEMPLO 9**Una preparación de la Forma 3 de rilapladib**

El rilapladib se prepara a partir de una reacción de acoplamiento de amida entre la amina y el ácido correspondientes (véase, por ejemplo, WO02/30904) de acuerdo con lo siguiente: a) El ácido se calienta inicialmente con 1,1'-carbonildiimidazol ("CDI") en una mezcla de MIBK y DiMAC. La amina se agrega y el rilapladib así formado se aísla lavando la mezcla de reacción con agua y bicarbonato de sodio acuoso, concentrando la solución y cristalización de MIBK (una simiente de rilapladib de Forma 3 se usa opcionalmente); b) el rilapladib se recrystaliza a partir de MIBK (se puede usar una simiente de rilapladib de Forma 3).

a) Preparación de rilapladib

15 Ácido [2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]acético (15.0 g) como una solución en una mezcla de dimetilacetamida (DiMAC, 15 mL) y la metilisobutilcetona (MIBK, 95 mL) a 60°C se trata con 1,1'-carbonildiimidazol CDI (7.41 g) por porciones por *alrededor de* 30 minutos y después se agita por 30 minutos adicionales para formar el imidazólido.

N-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-4-(4-trifluorometilfenil)bencilamina (16.29 g), disuelta en MIBK (30 mL), se agrega al imidazólido anterior y la mezcla se calienta y se agita a 83 °C hasta que la reacción se completa (2-4 h). La solución de DiMAC/MIBK que contiene el

5 producto de reacción crudo (*N*-[1-(2-metoxietil)-piperidin-4-il]-2-[2-(2,3-difluorobenciltio)-4-oxo-4*H*-quinolin-1-il]-*N*-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)acetamida) después se enfría (45 °C), se diluye con MIBK (45 mL), se lava con agua (1 x 60 mL), 5% p/v de Na₂CO₃ acuoso (2 x 60 mL) y finalmente agua (1 x 60 mL). La solución de MIBK después se concentra a *alrededor de*

10 120 mL (88-118 °C, a presión atmosférica). Después la solución se enfría a 45 °C, se siembra con rilapladib de Forma 3 (15 mg) y se agita por al menos 12 horas a 45 °C. El lodo resultante se enfría a 20 °C por al menos una hora, se agita por al menos 3 horas adicionales y se filtra. La torta de filtro se lava con MIBK (1 x 30 mL) y se seca *in vacuo* a 50 °C para producir rilapladib cristalino,

15 Forma 3: 25.90 g, 85%. HPLC de 99.85% de pureza (el método de HPLC usó el siguiente equipo/condiciones: Detección: UV; Columna: Phenomenex Luna C18 50 x 2.1 mm id 5 micras; Temperatura: 40-60 °C; Velocidad de Flujo: 1-2 ml/min; Fase Móvil: A = Agua al 0.05% de TFA; B = Acetonitrilo al 0.05% de TFA; Elución de gradiente 0% B a 95% B por 8 minutos; Tiempo de Equilibrio:

20 0.5 - 2 min (dentro del programa de gradiente); Volumen de Inyección: 1 µL; Prep. de Muestra: 2-3 gotas en 5ml de acetonitrilo:agua 1:1).

Tiempo de retención de HPLC: 5.0 min (detección a $\lambda = 254$ nm).

¹H RMN (400MHz, D4-MeOH): δ 8.2-8.35 (1H, m), 7.35-7.85 (11H, m), 6.95-7.3 (3H, m), 6.44 + 6.52 (1H, 2 x s), 5.31 + 5.68 (2H, 2 x s), 4.71 + 4.87 (2H, 2 x br s), 4.37 + 4.48 (2H, 2 x s), 4.4-4.5 + 3.9-4.05 (1H, 2 x m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.3 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 2.05-2.3 (2H, 2 x t), 1.7-2.05 (4H, m).

EM (IE): encontrado (M+1): 736; C₄₀H₃₈F₅N₃O₃S requiere 735.

b) Recristalización de rilapladib

El rilapladib de Forma 3 (30.0 g, 40.77 mmol, 1 en peso) y MIBK (210 mL, 7 vol) se calientan a 90°C para obtener una solución. La solución se filtra y el filtro lavado con MIBK caliente (70-90°C) adicional (30 mL, 1 vol). Los filtrados combinados se enfrían a 45°C, se siembran con rilapladib de Forma 3 (30 mg, 0.1% en peso) y se agitan a 45°C por al menos 15 horas. El lodo resultante se enfría a 20°C por al menos una hora y se agitó a 20°C por al menos 3 horas. El producto se aísla por filtración, se lava con MIBK (1 x 36 mL, 1 x 1.2 vol) y se seca *in vacuo* a 50°C para producir rilapladib de Forma 3 como un sólido cristalino blanco: 26.55 g, 88.5%. HPLC de 99.9% (condiciones como en la parte a) de este Ejemplo 9). Los datos de caracterización de producto y metodología son los mismos que se describen en la parte a) de este Ejemplo 9.

EJEMPLO 10**ATR-IR de Forma 3 y de Forma 1 (comparativo)**

La Figura 7 es un espectro de ATR-IR de otra preparación de rilapladib de Forma 3. Las posiciones de pico de picos significativos redondeados al número de onda entero más cercano incluyen: 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478 1423, 1403, 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, y 693 (+/- 1 número de onda para cada uno de los números de onda particulares precedentes).

La Figura 8 es un espectro de ATR-IR de otra preparación de rilapladib de Forma 1. Las posiciones de pico de picos significativos redondeados al número de onda entero más cercano incluyen: 2928, 1652, 1620, 1598, 1527, 1495, 1478, 1468, 1401, 1329, 1297, 1271, 1240, 1201, 1187, 1164, 1143, 1112, 1071, 1030, 1016, 1005, 994, 973, 933, 845, 822, 789, 755, 746, 712, 693, y 665 (+/- 1 número de onda para cada uno de los números de onda particulares precedentes).

Los detalles del equipo y la adquisición se describieron en la presente anteriormente en referencia a las Figuras 7 y 8. Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que se esperan ligeras variaciones en los picos observados basándose en el espectrómetro específico empleado y los parámetros de adquisición usados. Sin embargo, esta variación debe ser de no más de ± 1 número de onda.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.

 2.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2 y 14.3 grados.

10 3.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende ángulos de difracción (2 theta) al menos en las posiciones de aproximadamente 6.2, 7.6, 9.1, 11.2, 11.7, 12.4, 13.1, 14.0, 14.3, 14.9, 15.3, 16.5, 16.8, 17.5, 17.8, 18.5, 18.9, 19.3, 20.0, 20.6, 21.1, y 22.1 grados.

15 4.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.

 5.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 276, 752, 1155, 1336, 1623, y 3075 cm^{-1} .

20 6.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un espectro Raman que comprende picos al menos en las posiciones de aproximadamente 103, 159, 186, 276, 519, 524, 613, 628, 694, 736, 752, 766, 776, 808, 820, 1038, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623,

2933, 2952 y 3075 cm^{-1} (por ejemplo, aproximadamente 103, 808, 1155, 1179, 1288, 1336, 1467, 1528, 1576, 1611, 1623, 2952 y 3075 cm^{-1}).

7.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un punto de fusión de aproximadamente 165°C a aproximadamente 185°C.

5 8.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un espectro de absorción de ATR-IR sustancialmente de acuerdo con la Figura 7.

9.- Un rilapladib cristalino caracterizado por un espectro de absorción de ATR-IR que comprende picos al menos en aproximadamente los números de onda 2931, 1652, 1621, 1595, 1528, 1494, 1478, 1423, 1403,
10 1327, 1317, 1286, 1237, 1204, 1187, 1166, 1140, 1109, 1066, 1024, 992, 969, 932, 865, 859, 813, 795, 767, 751, 708, y 693.

10.- Un rilapladib cristalino caracterizado por al menos dos propiedades, seleccionado de un patrón XRPD de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un espectro Raman de conformidad con
15 cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, un punto de fusión de conformidad con la reivindicación 7 y un espectro de absorción de ATR-IR de conformidad con la reivindicación 8 ó 9.

11.- El rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque dicho rilapladib
20 cristalino es anhidro.

12.- Una composición farmacéutica que comprende rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13.- El uso de rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por Lp-PLA₂ en un sujeto.

5 14.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 13, en donde la enfermedad o trastorno es la Enfermedad de Alzheimer.

15.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 13 ó 14, en donde el sujeto es un humano.

10 16.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 14, en donde el rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 está adaptado para ser administrable en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, agentes seleccionados de inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA y combinaciones
15 de los mismos, por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina y memantina).

17.- El rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usarse en terapia.

20 18.- El rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por Lp-PLA₂.

19.- El rilapladib cristalino para usarse de conformidad con la reivindicación 18, en donde la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

20.- El rilapladib cristalino para usarse de conformidad con la
5 reivindicación 18 ó 19, en donde el sujeto es un humano.

21.- El rilapladib cristalino para usarse de conformidad con la reivindicación 19, en donde el rilapladib cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 está adaptado para ser administrable en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales para el
10 tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, agentes seleccionados de inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA y combinaciones de los mismos, por ejemplo, tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina y memantina.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se divulga una nueva forma cristalina de un compuesto.

5

10

15

20 11A

P14/164F

TRADUCCIÓN DE FIGURAS

Figuras 1, 3

INTENSITY (COUNTS)	INTENSIDAD (CONTEOS)
FILE NAME	NOMBRE DE ARCHIVO
MEASURED ON: UNKNOWN	MEDIDO EN: DESCONOCIDO
SAMPLE ID	ID DE MUESTRA
SCAN RANGE	INTERVALO DE ESCANEEO
STEP SIZE	TAMAÑO DE PASO
TIME/STEP	TIEMPO/PASO

5 **Figuras 2, 4**

SIGNATURE: NOT SIGNED	FIRMA: NO FIRMADO
RAMAN SHIFT	CAMBIO RAMAN

Figura 5

INTENSITY (COUNTS)	INTENSIDAD (CONTEOS)
--------------------	----------------------

Figura 6

RAMAN SHIFT	CAMBIO RAMAN
-------------	--------------

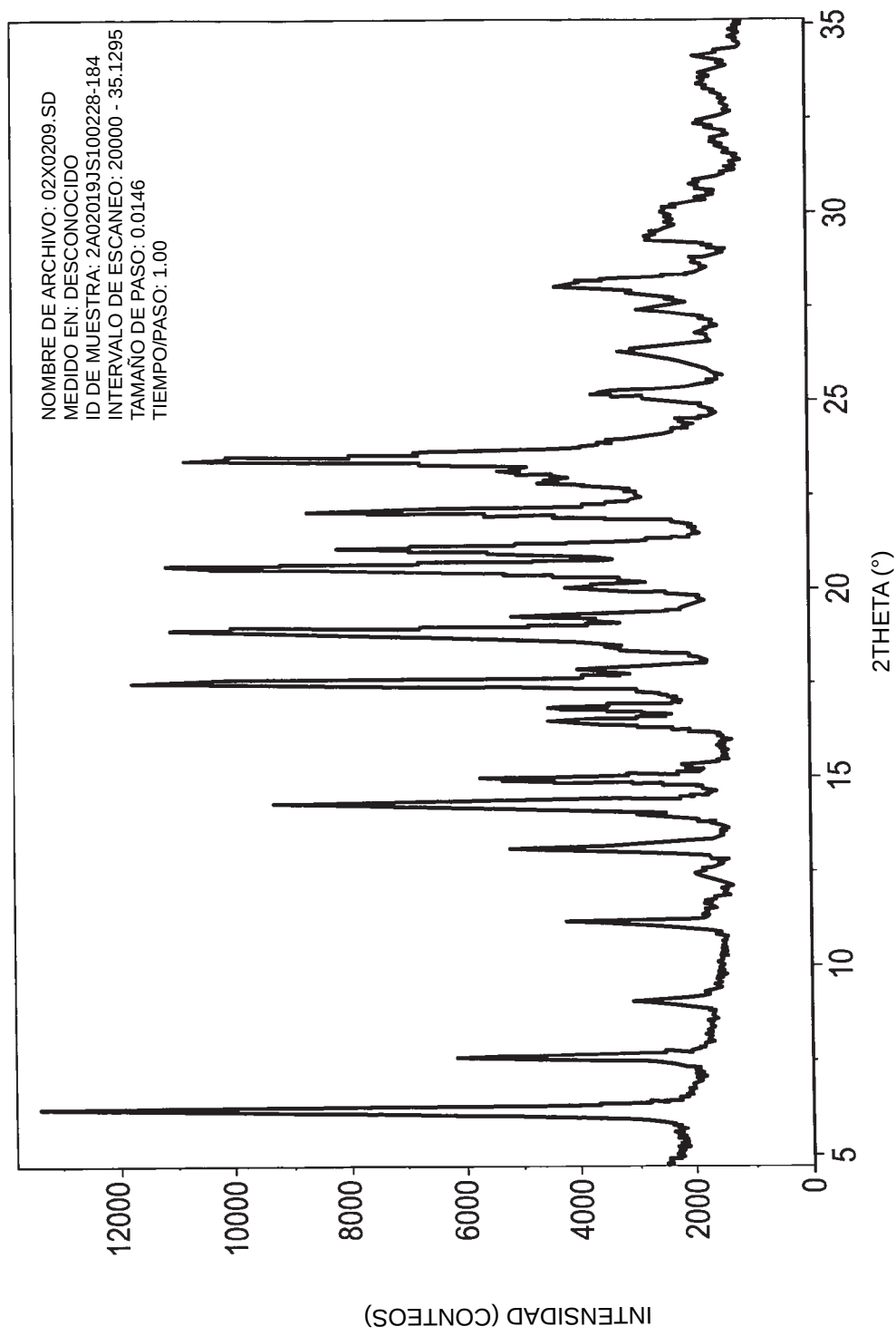


FIG. 1

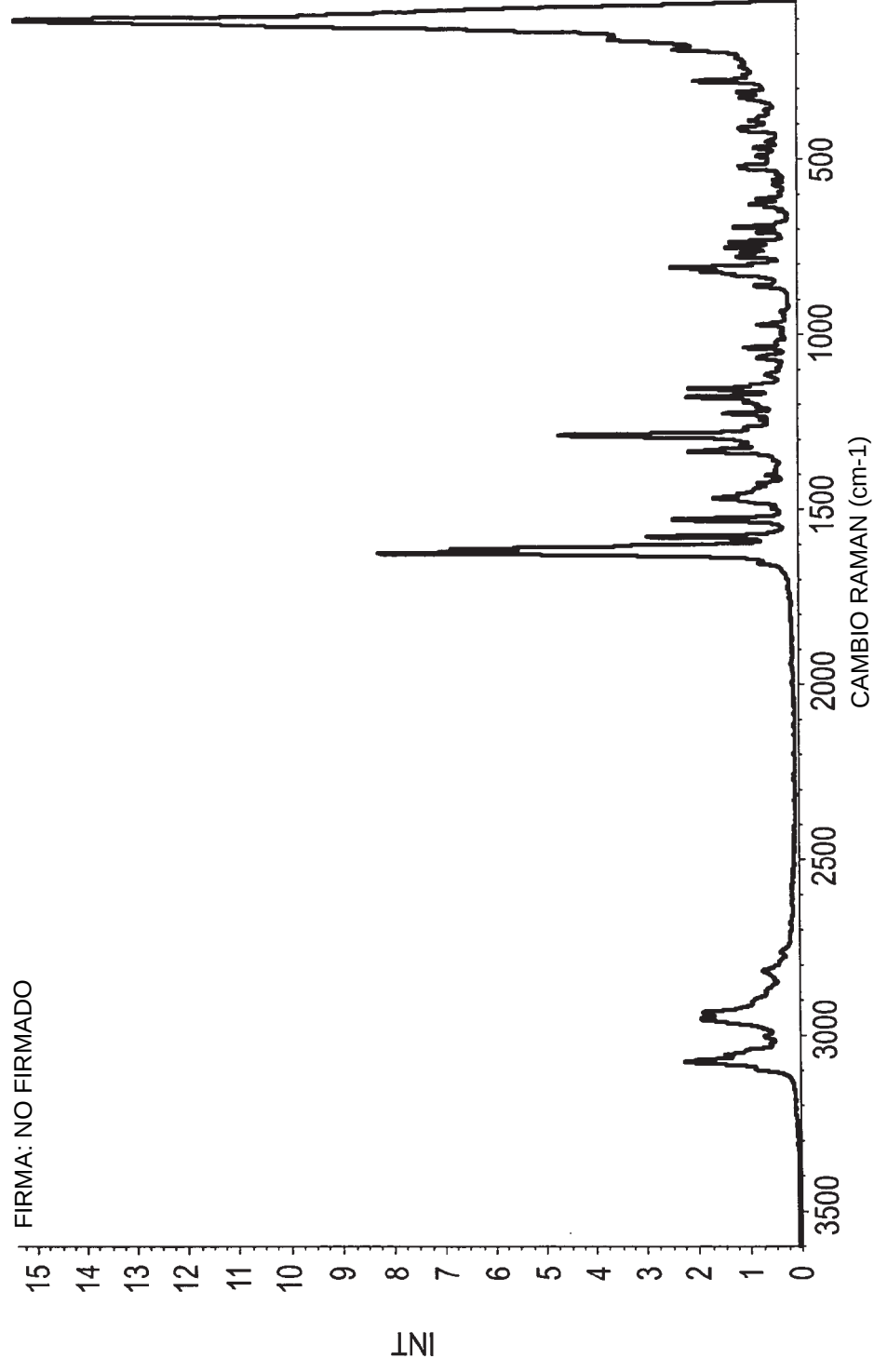


FIG. 2

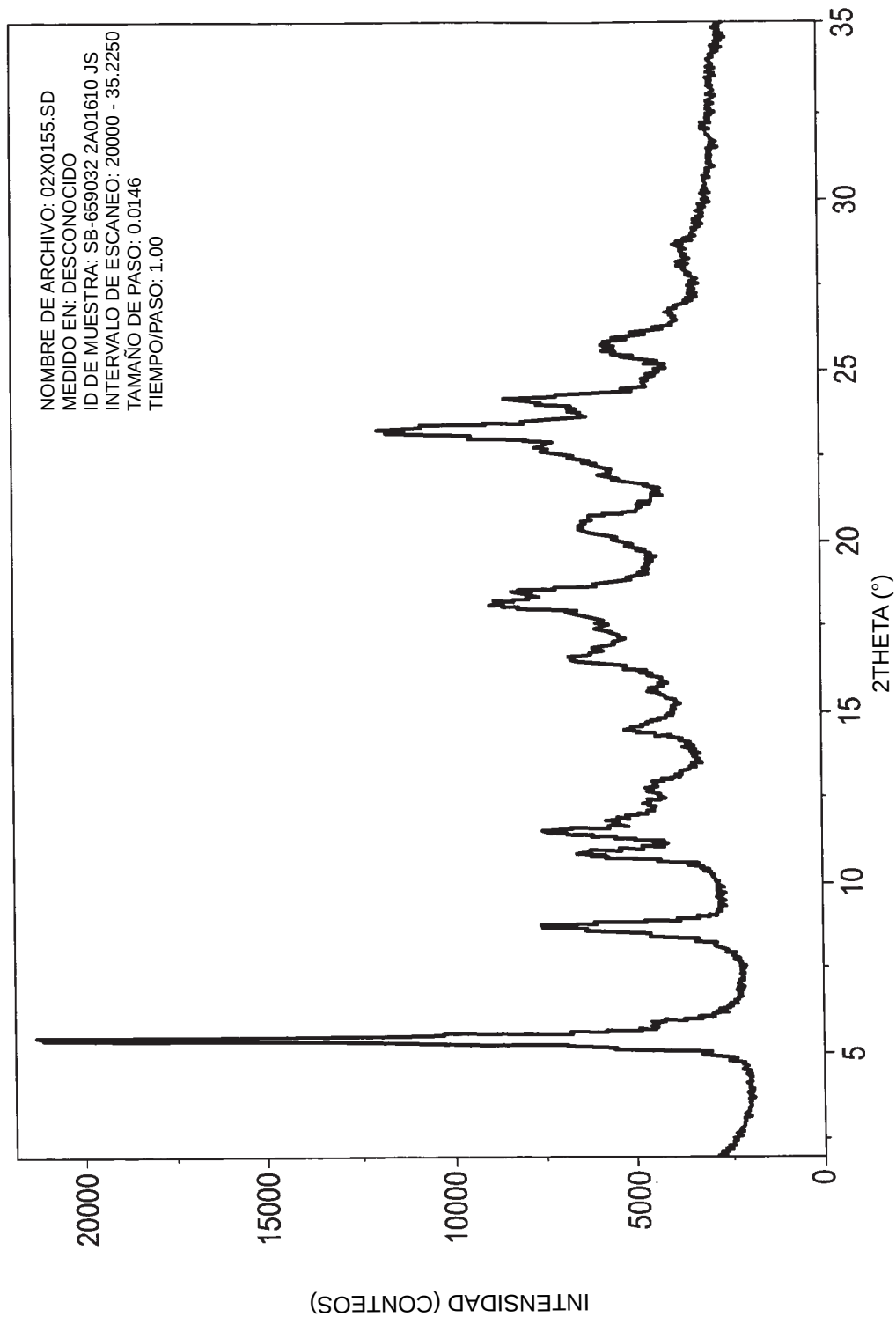


FIG. 3

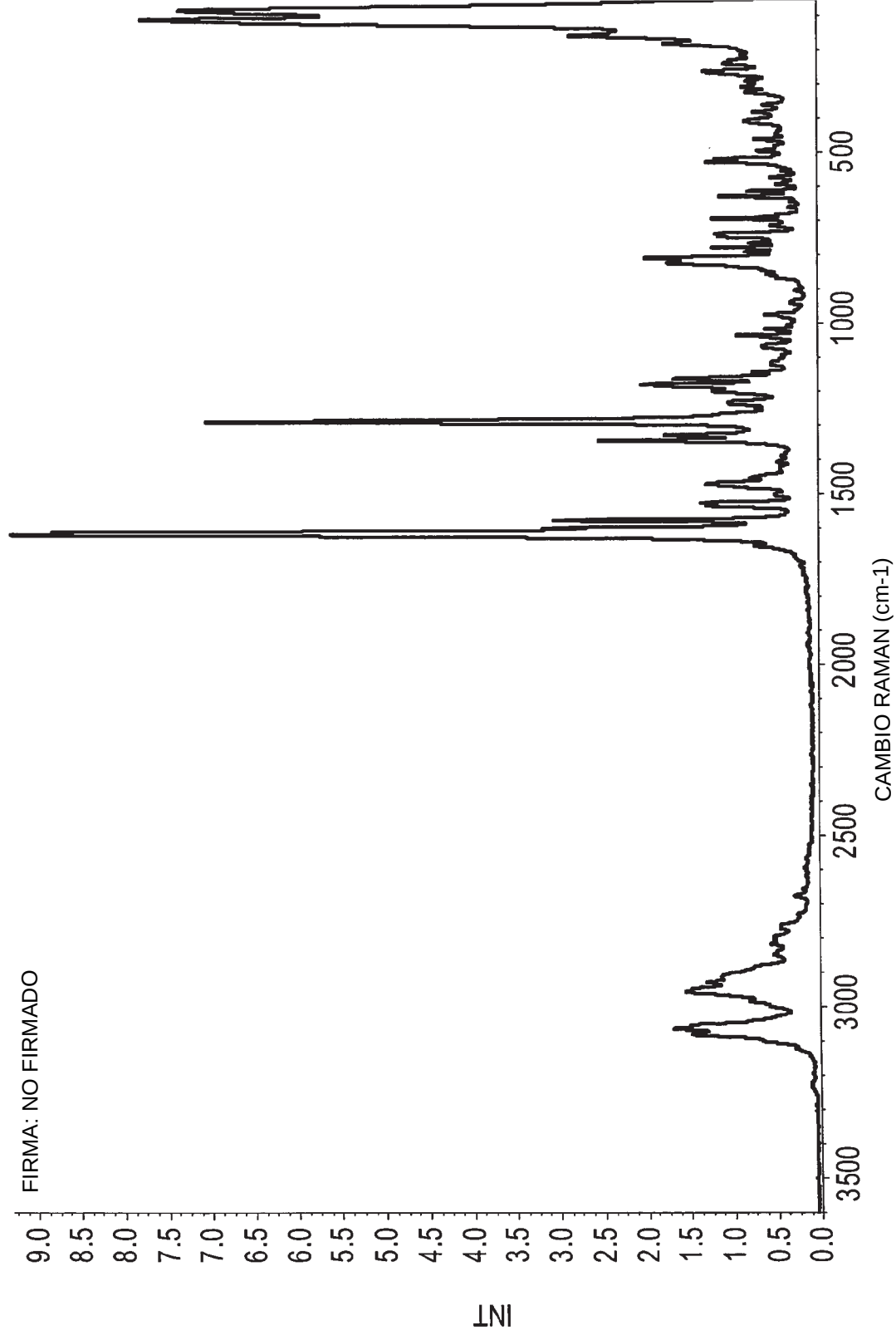


FIG. 4

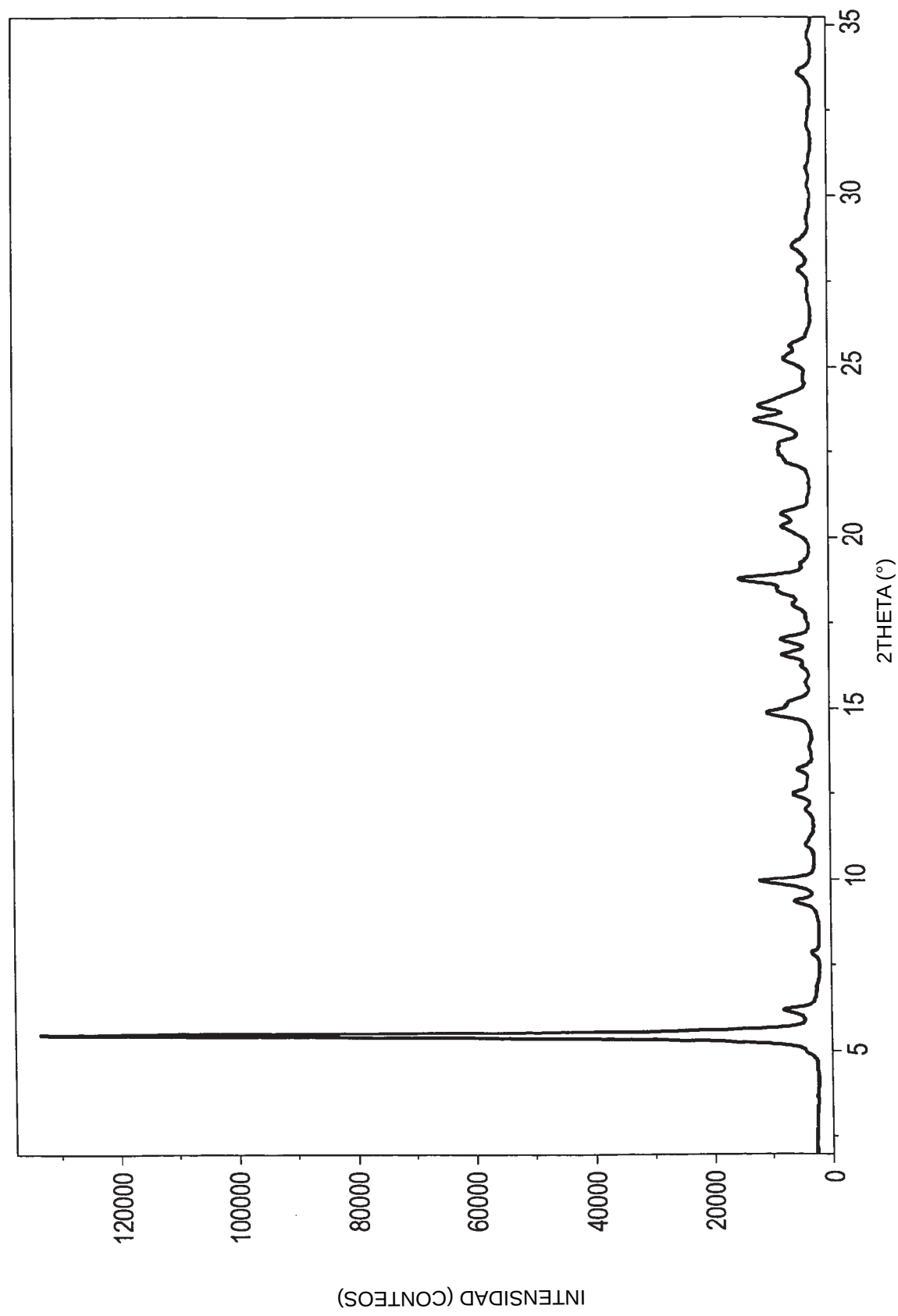


FIG. 5

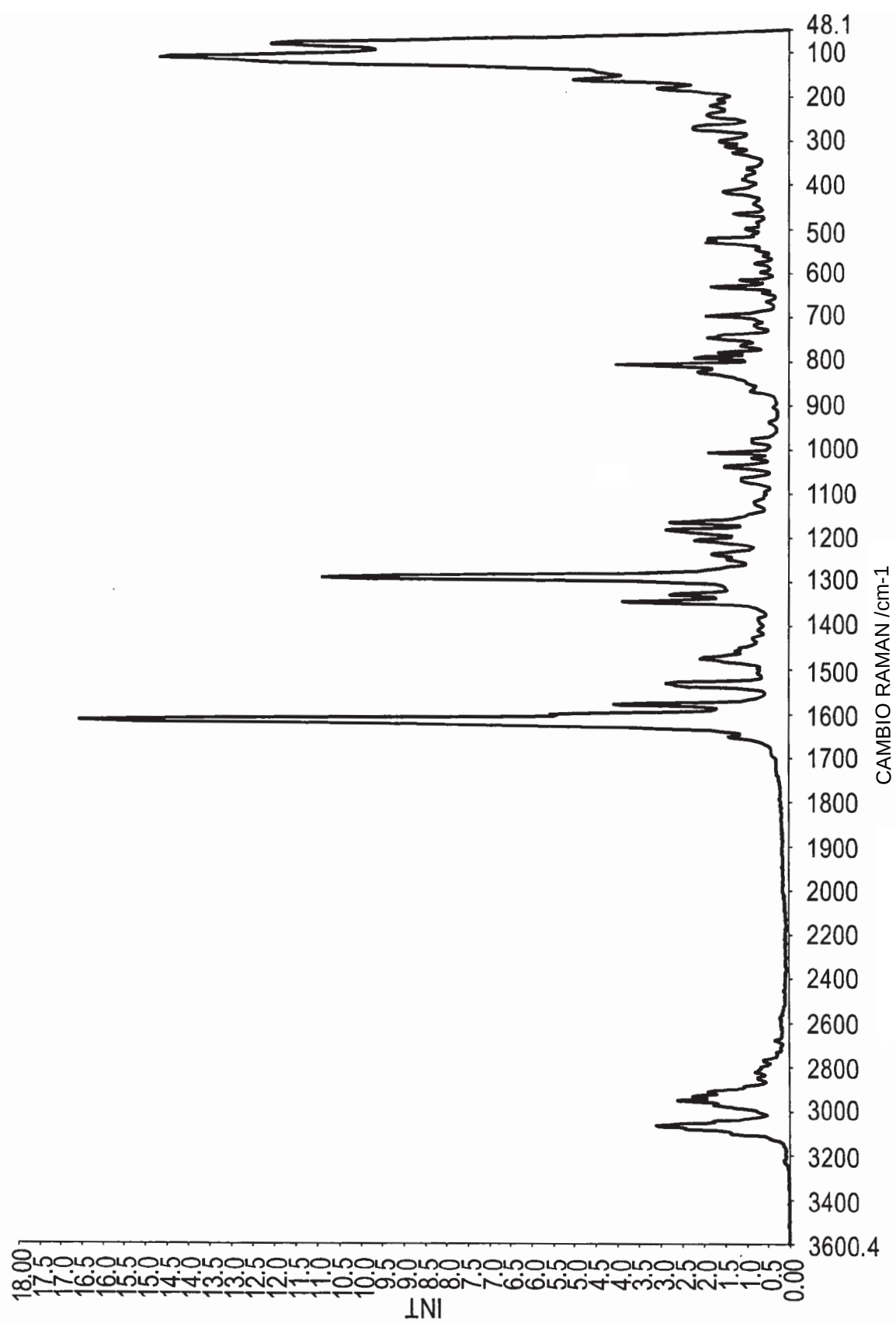
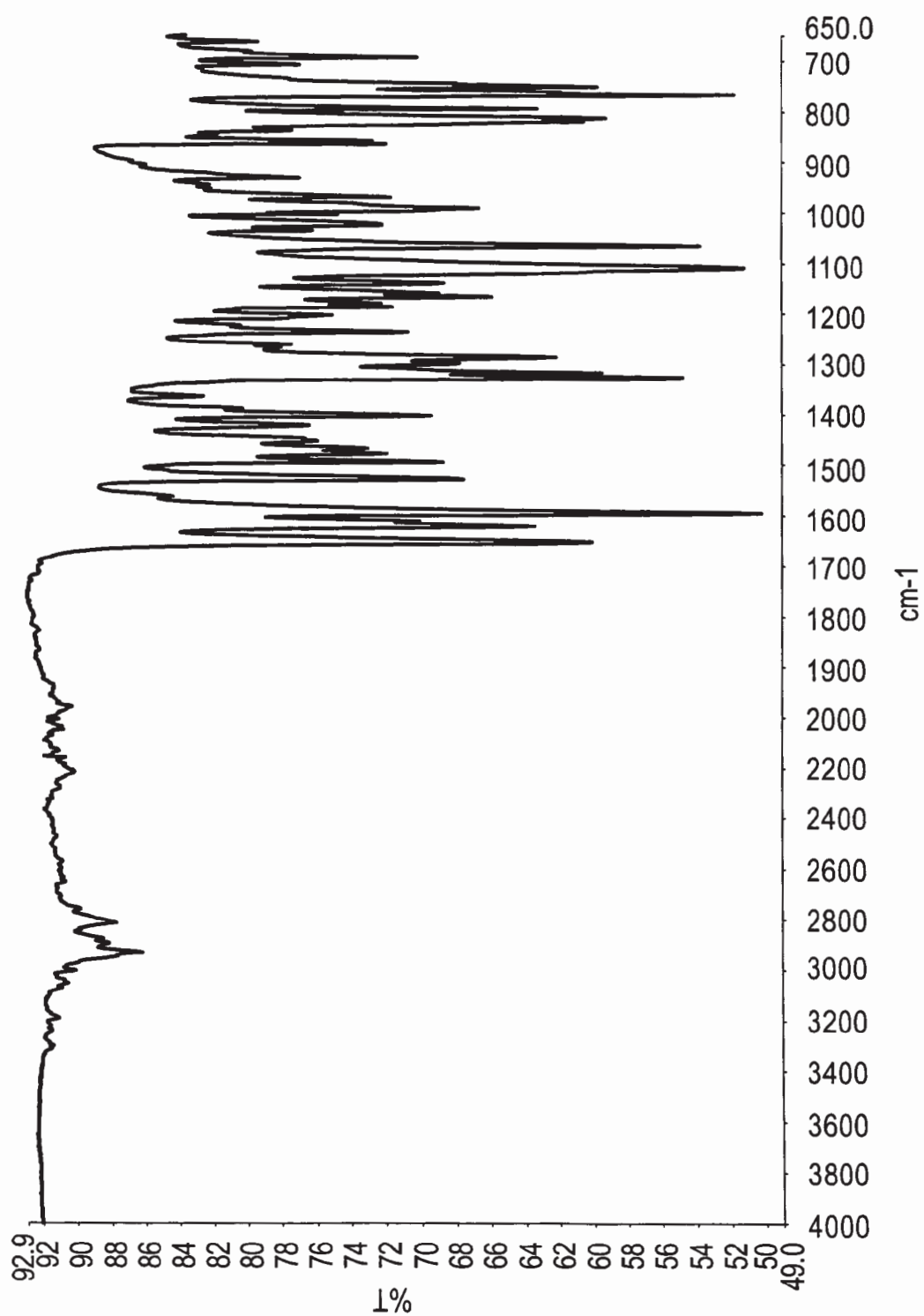


FIG. 6



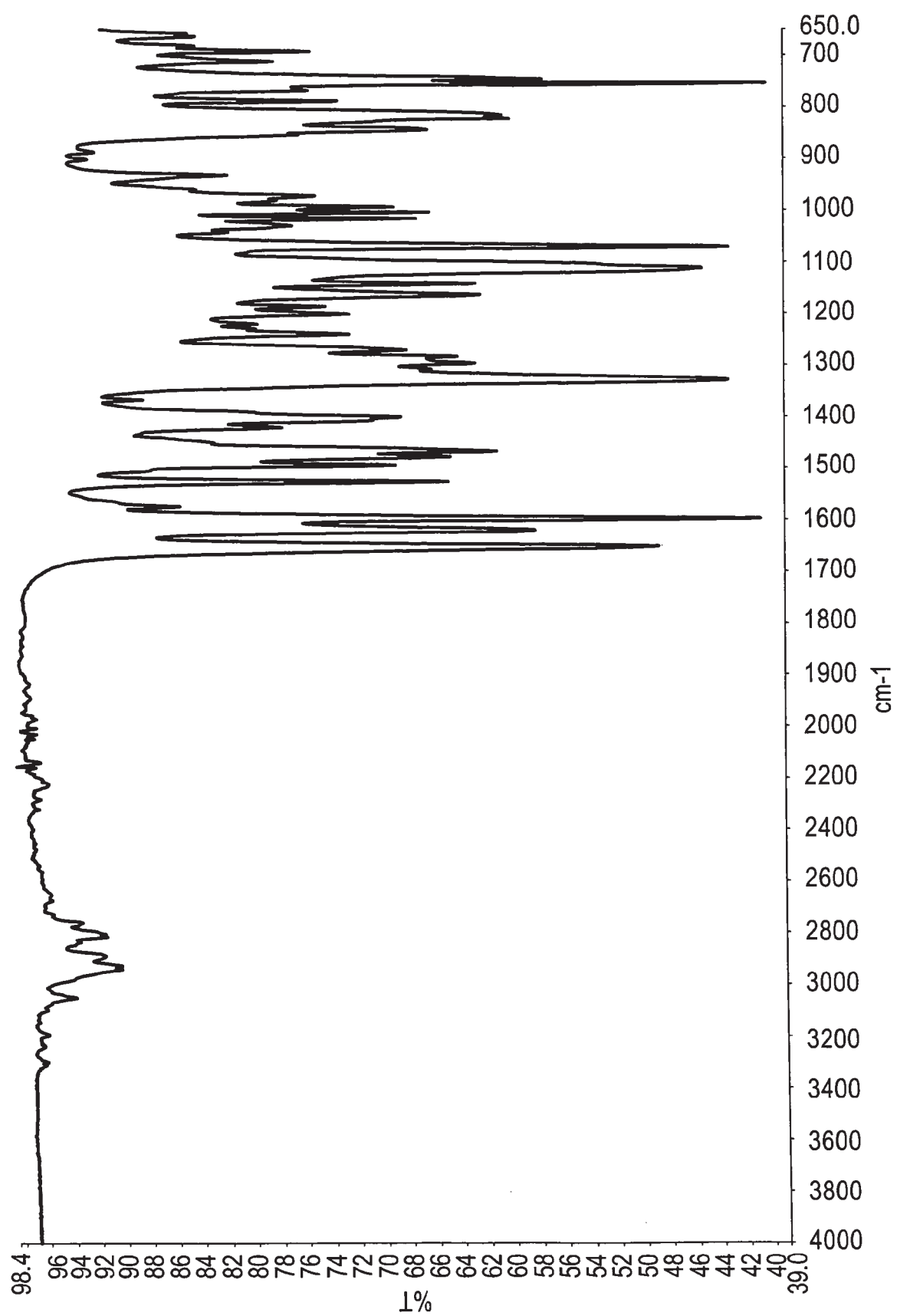


FIG. 8

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

KONDO, Rie
GlaxoSmithKline
Global Patents CN9 25.1
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2013 (15.05.2013)	
Applicant's or agent's file reference RQK/PU65008	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2012/067027	International filing date (day/month/year) 31 August 2012 (31.08.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address GLAXO GROUP LIMITED 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS United Kingdom		State of Nationality GB	State of Residence GB
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
--

4. A copy of this notification has been sent to:		☐	the International Preliminary Examining Authority
☒	the receiving Office	☒	the designated Offices concerned
☐	the International Searching Authority	☐	the elected Offices concerned
☐	the Authority(ies) specified for supplementary search	☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

Kondo, Rie
GLAXOSMITHKLINE
Global Patents (CN925.1)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS
ROYAUME UNI

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)		10 October 2012 (10-10-2012)
Applicant's or agent's file reference RQK/PU65008	FOR FURTHER ACTION	See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP2012/067027	International filing date (day/month/year)	31 August 2012 (31-08-2012)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see PCT Applicant's Guide, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3).

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	FINGER, Gabriela Tel: +31 (0)70 340-3260

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RQK/PU65008	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/067027	International filing date (day/month/year) 31/08/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/09/2011
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

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 3 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ 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 No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No 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:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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/EP2012/067027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/4545 A61P25/28
ADD.

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)

C07D A61K A61P

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, WPI Data, 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	WO 02/30904 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; HICKEY DEIRDRE MARY BERNADETTE [GB]; IFE) 18 April 2002 (2002-04-18) cited in the application example 5 -----	1,13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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 application or patent 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

1 October 2012

Date of mailing of the international search report

10/10/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, Arjan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/067027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0230904	A1	18-04-2002	
		AR 035349 A1	12-05-2004
		AT 538096 T	15-01-2012
		AU 1052402 A	22-04-2002
		AU 2002210524 B2	03-06-2004
		BR 0114576 A	27-07-2004
		CA 2425268 A1	18-04-2002
		CN 1479724 A	03-03-2004
		CN 1951917 A	25-04-2007
		CZ 20031009 A3	12-11-2003
		DK 1326841 T3	27-02-2012
		EP 1326841 A1	16-07-2003
		EP 2258688 A1	08-12-2010
		ES 2378059 T3	04-04-2012
		GC 0000307 A	01-11-2006
		HU 0302480 A2	29-12-2003
		JP 4212354 B2	21-01-2009
		JP 2004512283 A	22-04-2004
		MX PA03003176 A	14-07-2003
		MY 135766 A	30-06-2008
		NO 20031626 A	04-06-2003
		NZ 525225 A	29-10-2004
		PL 366334 A1	24-01-2005
		PT 1326841 E	08-03-2012
		SI 1326841 T1	30-04-2012
		TW 1293293 B	11-02-2008
		US 2004063753 A1	01-04-2004
		US 2005014793 A1	20-01-2005
		WO 0230904 A1	18-04-2002
		ZA 200302785 A	09-07-2004

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/067027

International filing date (day/month/year)
31.08.2012

Priority date (day/month/year)
01.09.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/12 A61K31/4545 A61P25/28

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

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 and 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") except that 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 **3 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.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

de Nooy, Arjan

Telephone No. +31 70 340-2338



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/067027

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-21</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Item V

Reference is made to the following document:

D1 WO 02/30904 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB]; HICKEY
DEIRDRE MARY BERNADETTE [GB]; IFE) 18 April 2002 (2002-04-18)
cited in the application

Novelty and inventive step

The present application meets the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-21 is new in view of Article 33(2) PCT and involves an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1-21, and discloses a crystalline form of rilapladip (example 5) which shows a different X-ray powder diffraction pattern, a different Raman spectrum and a lower melting point than the presently synthesised crystalline form of rilapladip (Form 3)(see figures 1-8).

The subject matter of claims 1-21 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

The technical effect of the different crystallic form is that the present Form 3 is a thermodynamically more stable form (see tables on pages 26-29).

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an improved form of rilapladip for the treatment of Alzheimer's disease.

The solution proposed in claims of the present application is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

the above problem has been credibly solved in the present application. Although it may be obvious to try to synthesise further crystalline forms of an active compound, it is surprising that the melting point and the stability of the present form is significantly higher.

Claims 13-16 are formulated as unallowable method of treatment claims. The patentability of claims 13-16 is inter alia dependent on its formulation as well as upon national and regional laws, and no unifying criteria is provided in this field in the PCT. Their assessment will be carried out based on the alleged effects of the compounds searched in the international Search Report.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003