



**【請求項 5】**

前記化合物が無水である、請求項 1 に記載の結晶性形態。

**【請求項 6】**

前記化合物がエタノール溶媒和物である、請求項 2 に記載の結晶性形態。

**【請求項 7】**

前記結晶性形態が、2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $9.9^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、および  $22.6^\circ$  での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 A である、請求項 4 に記載の結晶性形態。

**【請求項 8】**

前記結晶性形態が、2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $9.9^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、および  $22.6^\circ$  での X 線粉末回折ピーク、ならびに  $15.0^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $21.3^\circ$ 、および  $21.9^\circ$  から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または少なくとも 3 つの追加の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 7 に記載の結晶性形態 A。

**【請求項 9】**

前記結晶性形態が、2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $9.9^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $21.3^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、および  $23.5^\circ$  での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 8 に記載の結晶性形態 A。

**【請求項 10】**

前記結晶性形態が、2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $4.9^\circ$ 、 $9.9^\circ$ 、 $11.0^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $11.7^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $13.6^\circ$ 、 $13.9^\circ$ 、 $14.2^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $15.8^\circ$ 、 $17.1^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $17.7^\circ$ 、 $18.8^\circ$ 、 $19.1^\circ$ 、 $19.8^\circ$ 、 $21.3^\circ$ 、 $21.9^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $23.2^\circ$ 、 $23.5^\circ$ 、 $23.8^\circ$ 、 $24.1^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $25.3^\circ$ 、 $25.6^\circ$ 、 $26.1^\circ$ 、 $27.1^\circ$ 、 $28.1^\circ$ 、および  $29.8^\circ$  での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 9 に記載の結晶性形態 A。

**【請求項 11】**

前記結晶性形態が、

i . 9 . 9 °、10 . 6 °、12 . 7 °、15 . 7 °、16 . 9 °、22 . 0 °、および 22 . 5 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 B である；

i i . 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $6.9^\circ$ 、 $10.4^\circ$ 、および  $12.0^\circ$  での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 C である；

i i i . 5 . 8 °、10 . 0 °、10 . 2 °、19 . 3 °、22 . 9 °、23 . 3 °、および 25 . 2 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 D である；

i v . 4 . 6 °、9 . 0 °、13 . 5 °、および 22 . 5 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 E である；

v . 5 . 0 °、9 . 9 °、および 14 . 7 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での X 線粉末回折ピークにより特徴付される結晶性形態 F である；

v i . 4 . 7 °、9 . 4 °、および 14 . 1 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での X 線粉末回折ピークにより特徴付される結晶性形態 G である；

v i i . 4 . 6 °、7 . 4 °、9 . 2 °、11 . 1 °、13 . 5 °、14 . 9 °、および 22 . 3 ° から選択される 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ ) での少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、または少なくとも 6 つの X 線回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 H である；

v i i i . 2 角度 ( $\pm 0.2^\circ$ )  $6.7^\circ$ 、 $9.5^\circ$ 、および  $19.7^\circ$  での X 線粉末

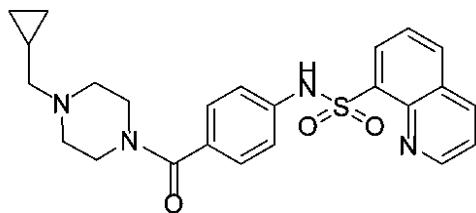
回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 I である；

i x . 2 角度 ( ± 0 . 2 ° ) 6 . 7 ° 、 9 . 5 ° 、 および 19 . 7 ° での X 線粉末回折ピーク、ならびに 9 . 9 ° 、 12 . 6 ° 、 15 . 8 ° 、 21 . 9 ° および 22 . 3 ° から選択される 2 角度 ( ± 0 . 2 ° ) での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または少なくとも 3 つの追加の X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 I である；または x . 12 . 4 ° 、 13 . 2 ° 、 14 . 6 ° 、 20 . 4 ° 、 および 23 . 7 ° から選択される 2 角度 ( ± 0 . 2 ° ) での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態 J である、請求項 1 に記載の結晶性形態。

【請求項 12】

の式を有する、化合物の結晶性遊離塩基。

【化 2】



【請求項 13】

前記結晶性形態が、6 . 9 ° 、 13 . 5 ° 、 19 . 8 ° 、 および 20 . 3 ° から選択される 2 角度 ( ± 0 . 2 ° ) での X 線粉末回折ピークにより特徴付けされる、請求項 12 に記載の結晶性遊離塩基。

【請求項 14】

の式を有する、化合物のヘミ硫酸塩の非結晶性形態。

【化 3】



【請求項 15】

請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶性形態もしくは遊離塩基、または請求項 14 に記載の非結晶性形態、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 16】

ピルベートキナーゼ欠損症 (PKD)、鎌状赤血球症 (SCD)、サラセミア (ベータサラセミア、輸血非依存性サラセミア、および輸血依存性サラセミアなど)、溶血性貧血、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、または発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療における使用のための、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の結晶性形態もしくは遊離塩基を含む組成物、または請求項 14 に記載の非結晶性形態を含む組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0008】

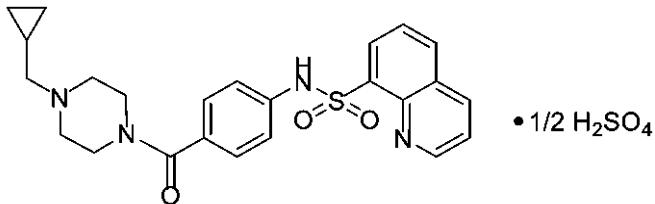
本明細書では、非結晶性および結晶性ヘミ硫酸塩形態を含む薬学的組成物、それを製造する方法、および例えば、PKDなどのピルベートキナーゼに関連する状態を治療するためのその使用も提供される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

## (項目1)

の式を有する、化合物の結晶性形態。

## 【化1】



## (項目2)

前記化合物が溶媒である、項目1に記載の結晶性形態。

## (項目3)

前記化合物が水和物である、項目2に記載の結晶性形態。

## (項目4)

前記化合物がセスキ水和物である、項目3に記載の結晶性形態。

## (項目5)

前記化合物が無水である、項目1に記載の結晶性形態。

## (項目6)

前記化合物がエタノール溶媒和物である、項目2に記載の結晶性形態。

## (項目7)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )9.9°、15.8°、および22.6°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Aである、項目4に記載の結晶性形態。

## (項目8)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )9.9°、15.8°、および22.6°でのX線粉末回折ピーク、ならびに15.0°、17.1°、21.3°、および21.9°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )での少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの追加のX線粉末回折ピークにより特徴付けされる、項目7に記載の結晶性形態A。

## (項目9)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )9.9°、11.4°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.7°、21.3°、21.9°、22.6°、および23.5°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる、項目8に記載の結晶性形態A。

## (項目10)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )4.9°、9.9°、11.0°、11.4°、11.7°、12.3°、12.8°、13.6°、13.9°、14.2°、15.0°、15.3°、15.8°、17.1°、17.4°、17.7°、18.8°、19.1°、19.8°、21.3°、21.9°、22.6°、23.0°、23.2°、23.5°、23.8°、24.1°、24.5°、25.3°、25.6°、26.1°、27.1°、28.1°、および29.8°でのX線粉末回折ピークにより特

徴付けされる、項目9に記載の結晶性形態A。

(項目11)

前記結晶性形態が、9.9°、10.6°、12.7°、15.7°、16.9°、22.0°、および22.5°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )での少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Bである、項目6に記載の結晶性形態。

(項目12)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )6.9°、10.4°、および12.0°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Cである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目13)

前記結晶性形態が、5.8°、10.0°、10.2°、19.3°、22.9°、23.3°、および25.2°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )での少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Dである、項目5に記載の結晶性形態。

(項目14)

前記結晶性形態が、4.6°、9.0°、13.5°、および22.5°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Eである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目15)

前記結晶性形態が、5.0°、9.9°、および14.7°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )でのX線粉末回折ピークにより特徴付される結晶性形態Fである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目16)

前記結晶性形態が、4.7°、9.4°、および14.1°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )でのX線粉末回折ピークにより特徴付される結晶性形態Gである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目17)

前記結晶性形態が、4.6°、7.4°、9.2°、11.1°、13.5°、14.9°、および22.3°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )での少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、または少なくとも6つのX線回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Hである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目18)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )6.7°、9.5°、および19.7°でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Iである、項目6に記載の結晶性形態。

(項目19)

前記結晶性形態が、2角度( $\pm 0.2^\circ$ )6.7°、9.5°、および19.7°でのX線粉末回折ピーク、ならびに9.9°、12.6°、15.8°、21.9°および22.3°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )での少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの追加のX線粉末回折ピークにより特徴付けされる、項目17に記載の結晶性形態I。

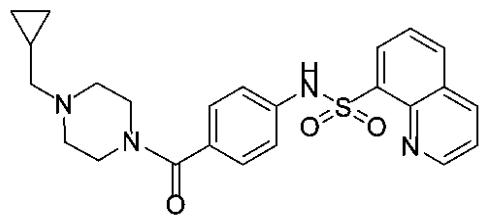
(項目20)

前記結晶性形態が、12.4°、13.2°、14.6°、20.4°、および23.7°から選択される2角度( $\pm 0.2^\circ$ )でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる結晶性形態Jである、項目1に記載の結晶性形態。

(項目21)

の式を有する、化合物の結晶性遊離塩基。

## 【化2】



## (項目22)

前記結晶性形態が、6.9°、13.5°、19.8°、および20.3°から選択される2角度(±0.2°)でのX線粉末回折ピークにより特徴付けされる、項目21に記載の結晶性遊離塩基。

## (項目23)

前記化合物が、少なくとも60重量%の単結晶性形態、少なくとも70重量%の単結晶性形態、少なくとも80重量%の単結晶性形態、少なくとも90重量%の単結晶性形態、少なくとも95重量%の単結晶性形態、または少なくとも99重量%の単結晶性形態である、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～22のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基。

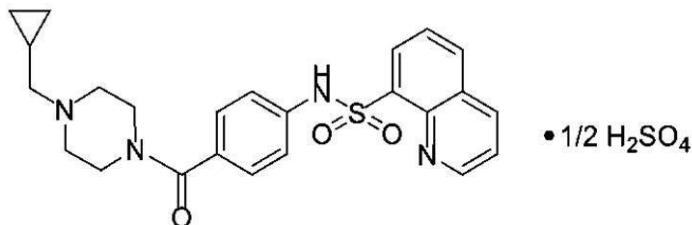
## (項目24)

前記化合物形態が、式(I)の非結晶性形態を実質的に含まない、結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～23のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基。

## (項目25)

の式を有する、化合物のヘミ硫酸塩の非結晶性形態。

## 【化3】



## (項目26)

前記化合物が、式(I)の結晶性形態を実質的に含まない、項目25に記載の非結晶性形態。

## (項目27)

結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～24のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目25もしくは26に記載の非結晶性形態、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

## (項目28)

結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～24のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目25もしくは26に記載の非結晶性形態、および薬学的に許容される担体を含む、錠剤組成物。

## (項目29)

前記担体が、微結晶性セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリルフルマル酸ナトリウムのうちの1つ以上から選択される、項目27に記載の

組成物または項目 2 8 に記載の錠剤組成物。

(項目 3 0 )

前記組成物が、約 5 . 7 ~ 約 5 . 9 m g 、約 2 3 . 4 ~ 約 2 3 . 6 m g 、または約 5 8 . 7 ~ 約 5 8 . 9 m g の結晶性形態 A 、 6 2 % w / w ( ± 2 % ) の微結晶性セルロース 2 3 % w / w ( ± 2 % ) のマンニトール、 3 % w / w ( ± 2 % ) のクロスカルメロースナトリウム、および 2 % w / w ( ± 2 % ) のステアリルフルマル酸を含む、項目 2 8 または項目 2 9 に記載の錠剤組成物。

(項目 3 1 )

前記結晶性形態が、形態 A である、項目 2 8 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 3 2 )

ピルベートキナーゼ欠損症 ( P K D ) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 3 )

鎌状赤血球症 ( S C D ) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 4 )

サラセミア ( ベータサラセミア、輸血非依存性サラセミア、および輸血依存性サラセミアなど ) を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 5 )

溶血性貧血を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 6 )

遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無ベータリポタンパク血症、バッセン・コルツヴァイク症候群、および発作性夜間ヘモグロビン尿症から選択される疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 7 )

血中の 2 , 3 - ジホスホグリセリン酸レベルを制御する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 3 8 )

赤血球の野生型または変異 P K R を活性化する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、または項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目 2 5 もしくは 2 6 に記載の非結晶性形態、または項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与

することを含む、方法。

(項目39)

ヘモグロビンの量を増加させる方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～24のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目25もしくは26に記載の非結晶性形態、または項目27～31のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目40)

2,3-ジホスホグリセリン酸(2,3-DPG)のレベル、アデノシン三リン酸(ATP)のレベル、またはPKRの活性を評価する方法であって、それを必要とする対象において、有効量の結晶性形態A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、または項目1～24のいずれか一項に記載の結晶性遊離塩基、または項目25もしくは26に記載の非結晶性形態、または項目27～31のいずれか一項に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

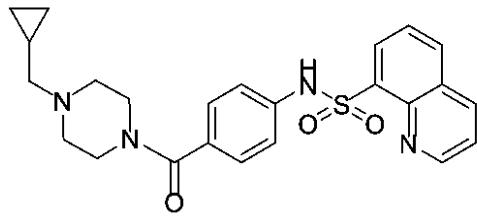
(項目41)

前記結晶性形態が、形態Aである、項目32～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

項目7～10、23、および24のいずれか一項に記載の結晶性形態Aを形成する方法であって、

【化4】



(1)

式1の化合物をアルコール溶液中でH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>と反応させることを含む、方法。