



MD/EP 3713919 T2 2024.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3713919 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07D 215/36 (2006.01.01)
A61P 7/06 (2006.01.01)
A61K 31/4709 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

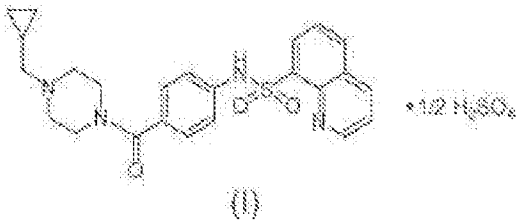
(21) Numărul de depozit: e 2020 0988 (22) Data de depozit: 2018.11.21 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18821779.8, 2018.11.21 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3713919, 2020.09.30 (31) Numărul cererii prioritare: 201762589822 P; 201862691709 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.11.22; 2018.06.29 (33) Țara cererii prioritare: US; US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 02/2024, 2024.02.29 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 31/2023, 2023.08.02 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 10/2020, 2020.10.31
(71) Solicitant: AGIOS PHARMACEUTICALS, INC., US (72) Inventatori: SIZEMORE Jacob P., US; GUO Liting, CN; MIRMEHRABI Mahmoud, CA; SU Yeqing, CA (73) Titular: AGIOS PHARMACEUTICALS INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Forme cristaline de N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă

(57) Rezumat:

1

În acest document sunt furnizate forme de sare hemisulfat amorf și cristaline cu formula:



2

Sunt de asemenea furnizate compoziții farmaceutice cuprinzând formele de sare hemisulfat amorf și cristaline, metode pentru producerea acestora, și utilizări ale acestora pentru tratarea afecțiunilor asociate cu piruvat kinaza cum ar fi deficiența de piruvat kinază.

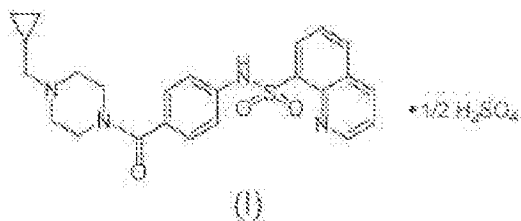
Revendicări: 13
Figuri: 25

MD/EP 3713919 T2 2024.02.29

(54) Crystalline forms of N-(4-(4-(cyclopropylmethyl) piperazine-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide

(57) Abstract:

1
Provided herein are amorphous and crystalline hemisulfate salt forms of the formula (I):



2
Also provided are pharmaceutical compositions comprising the amorphous and crystalline hemisulfate salt forms, methods for their manufacture, and uses thereof for treating conditions associated with pyruvate kinase such as e.g., pyruvate kinase deficiency.

Claims: 13

Fig.: 25

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

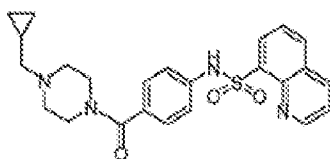
CERERI DE BREVET ÎNRUDITE

5 Această cerere de brevet revendică prioritatea la cererea de brevet provizorie S.U.A. nr. 62/589.822, depusă pe 22 noiembrie 2017 și la cererea de brevet provizorie S.U.A. nr. 62/691.709, depusă pe 29 iunie 2018.

FUNDAL

10 Deficiența de piruvat kinază (PKD) este o boală a globulelor roșii cauzată de o deficiență a enzimei de piruvat kinază R (PKR) din cauza mutațiilor recesive ale genei PKLR (Wijk și colab. Human Mutation, 2008, 30 (3) 446-453). Activatorii PKR pot fi benefici pentru a trata PKD, talazemia (de exemplu, beta talazemia), abetalipoproteinemia sau sindromul Bassen-Kornzweig, boala celulei seceră, hemoglobinuria nocturnă paroxismală, anemia (de exemplu, anemia congenitală (de exemplu, enzimopatiile), anemia hemolitică (de exemplu anemia hemolitică ereditară și/sau congenitală, anemia hemolitică dobândită, anemia hemolitică cronică cauzată de deficiența kinazei fosfoglicerate, anemia de boli cronice, anemia hemolitică nesferocitică sau sferocitoza ereditară). Tratamentul PKD este de susținere, incluzând transfuzii de sânge, splenectomie, terapie chelativă pentru a aborda supraîncărcarea cu fier, și/sau intervenții pentru alte morbidități asociate cu boala. În prezent, totuși, nu există medicamente aprobate care să trateze cauza de bază a PKD, și prin urmare, etiologia anemiei hemolitice de-a lungul vieții.

20 N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamida, la care se face referire aici ca compus 1, este un activator alosteric al izoformei celulelor roșii de piruvat kinază (PKR). Vezi de exemplu, WO 2011/002817 și WO 2016/201227. WO2016/201227A1 se referă la metode pentru utilizarea compușilor care activează piruvat kinaza. US8785450B2 se referă la compuși și compoziții care cuprind compuși care modulează piruvat kinaza M2 (PKM2).

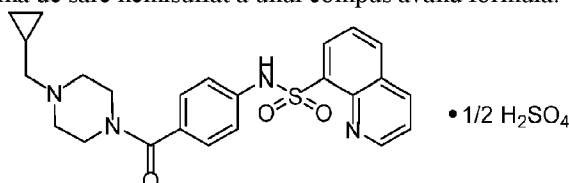


(Compus 1)

30 Compusul 1 a fost dezvoltat pentru a trata PKD și este în prezent investigat în studii clinice de fază 2. Vezi de exemplu, studiile clinice din U.S. cu identificatorul NCT02476916. Date fiind beneficiile sale terapeutice, există o necesitate pentru dezvoltarea de forme alternative ale compusului 1 într-un efort de a facilita izolarea, fabricarea, și dezvoltarea formulării, precum și pentru a îmbunătăți stabilitatea la depozitare.

Rezumat

Invenția este definită prin revendicările anexate. În particular, prezenta invenție furnizează un seschihidrat, forma cristalină de sare hemisulfat a unui compus având formula:



35 în care forma cristalină este forma cristalină A caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri $2\theta (\pm 0,2^\circ)$ de $9,9^\circ$, $15,8^\circ$, și $22,6^\circ$.

40 De asemenea sunt furnizate aici compoziții farmaceutice cuprinzând forma A cristalină de sare hemisulfat, metode pentru fabricarea acestora, și utilizări ale acestora pentru tratarea afecțiunilor asociate cu piruvat kinaza cum ar fi de exemplu, PKD. Metodele pentru fabricarea formei A cristaline de sare hemisulfat și metodele terapeutice nu sunt parte a invenției.

Scurtă descriere a figurilor

45 **FIG. 1** ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma A cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 2 ilustrează termograma de analiză termogravimetrică combinată (TGA) și termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) pentru forma A cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 3 ilustrează termograma de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) pentru forma A cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 4 ilustrează izoterma sorbției dinamice a vaporilor (DVS) pentru forma A cristalină de sare hemisulfat.

5 **FIG. 5 (i)** ilustrează tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) suprapus cu forma A cristalină de sare hemisulfat și după expunerea la 11%, 48%, și 75% umiditate relativă și 40°C timp de două săptămâni. XRPD a rămas nemodificat după testul de două săptămâni sub aceste trei condiții de umiditate. **FIG. 5 (ii)** ilustrează XRPD suprapus cu forma A cristalină de sare hemisulfat și după
10 expunerea la granulele de pentoxid de fosfor (P_2O_5) la temperatura camerei și la 50°C timp de o săptămână, precum și la temperatura ambiantă într-o fiolă timp de 24 de ore. S-a observat că nu a existat nici o modificare în tiparul XRPD la temperatura camerei după o săptămână, dar unele maxime au fost puțin deplasate la 50°C. Totuși, aceste maxime au fost deplasate înapoi în pozițiile originale după expunerea la temperatura ambiantă timp de 24 de ore, ceea ce indică faptul că aceste modificări au fost reversibile.

15 **FIG. 6** ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma B cristalină de sare hemisulfat obținută în MeOH:EtOH (3:7).

FIG. 7(i) ilustrează termograma analizei termogravimetrice combinate (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma B cristalină de sare hemisulfat. **FIG. 7(ii)** ilustrează XRPD pentru forma B cristalină de sare hemisulfat înainte și după sorbția dinamică a vaporilor
20 (DVS). După DVS, forma B a fost convertită la o formă K diferită.

FIG. 8 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma D cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 9 ilustrează termograma analizei termogravimetrice (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma D cristalină de sare hemisulfat.

25 **FIG. 10** ilustrează tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma D cristalină de sare hemisulfat înainte și după sorbția dinamică a vaporilor (DVS).

FIG. 11 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma E cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 12 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma F cristalină de sare
30 hemisulfat.

FIG. 13 ilustrează termograma analizei termogravimetrice (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma F cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 14 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma G cristalină de sare hemisulfat.

35 **FIG. 15** ilustrează termograma analizei termogravimetrice (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma G cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 16 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma H cristalină de sare hemisulfat.

40 **FIG. 17** ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma I cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 18 ilustrează termograma analizei termogravimetrice (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma I cristalină de sare hemisulfat.

FIG. 19 ilustrează un tipar de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma J cristalină de sare hemisulfat.

45 **FIG. 20** ilustrează tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma amorfă de sare hemisulfat a Compusului 1.

FIG. 21 ilustrează termograma analizei termogravimetrice (TGA) și termograma calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru sarea hemisulfat amorfă a compusului 1 uscată în cuptor cu vid la 50°C peste
noapte.

50 **FIG. 22** ilustrează profilurile de concentrație medie în plasmă în funcție de timp ale formei cristaline A după o doză PO în diferite forme la 200 mg/kg la șobolanii SD (N=6). Doza de formă A cristalină este calculată pe baza echivalenței la 200 mg/kg a compusului 1.

FIG. 23 ilustrează tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma amorfă de bază liberă a compusului 1.

55 **FIG. 24** ilustrează termogramele TGA și DSC pentru forma amorfă de bază liberă a compusului 1.

FIG. 25 ilustrează tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma cristalină de bază liberă a compusului 1.

DESCRIERE DETALIATĂ

Definiții Când au fost utilizați singuri, termenii „forma A”, „forma B”, „forma C”, „forma D”, „forma E”, „forma F”, „forma G”, „forma H”, „forma I”, și „forma J” se referă la formele A, B, C, D, E, F, G, H, I, și J cristaline de sare hemisulfat ale compusului 1, respectiv. Termenii „forma A”, „forma A cristalină”, și „forma A cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma B”, „forma B cristalină”, și „forma B cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma C”, „forma C cristalină”, și „forma C cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma D”, „forma D cristalină”, și „forma D cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma E”, „forma E cristalină”, și „forma E cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma F”, „forma F cristalină”, și „forma F cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma G”, „forma G cristalină”, și „forma G cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma H”, „forma H cristalină”, și „forma H cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma I”, „forma I cristalină”, și „forma I cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil. În mod similar, „forma J”, și „forma J cristalină”, „forma J cristalină de sare hemisulfat a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil.

„Tipar A”, „tipar B”, „tipar C”, „tipar D”, „tipar E”, „tipar F”, „tipar G”, „tipar H”, „tipar I”, și „tipar J” se referă la tiparul de difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) pentru forma A, B, C, D, E, F, G, H, I și respectiv J cristalină de sare hemisulfat.

Termenii „bază liberă cristalină”, „forma cristalină de bază liberă a compusului 1”, „forma de bază liberă cristalină a compusului 1”, și „bază liberă cristalină a compusului 1” sunt utilizați interschimbabil și înseamnă forma de bază liberă sau de non-sare a compusului 1, care este prezentă într-o formă cristalină.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „anhidru” înseamnă că forma cristalină referențiată nu are substanțial nici un pic de apă în structura cristalină de exemplu, mai puțin de 0,1% din masă după cum s-a determinat prin analiza Karl Fisher.

Termenul „amorf” înseamnă un solid care este prezent într-o stare sau formă necristalină. Solidele amorfe sunt aranjamente dezordonate ale moleculelor și prin urmare nu posedă nici o structură cristalină distingibilă sau celulă unitară și prin urmare nu au o ordonare definibilă pe un interval lung. Ordonarea stării solide a solidelor poate fi determinată prin tehnici standard cunoscute în domeniu, de exemplu, prin difracție cu raze X pe pulbere (XRPD) sau prin calorimetrie cu scanare diferențială (DSC). Solidele amorfe pot fi de asemenea diferențiate de solidele cristaline de exemplu, prin birefringență utilizând microscopia cu lumină polarizată.

Așa cum s-a utilizat în acest document, puritatea chimică se referă la măsura în care forma divulgată este fără materiale care au structuri chimice diferite. Puritatea chimică a compusului din formele cristaline divulgate înseamnă greutatea compusului împărțită la suma dintre greutatea compusului și materialele/impuritățile care au diferite structuri chimice, înmulțită cu 100%, adică, procente din masă. Într-o realizare, compusul din formele cristaline divulgate are o puritate chimică de cel puțin 60%, de cel puțin 70%, de cel puțin 80%, de cel puțin 90%, de cel puțin 95%, sau de cel puțin 99% din masă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „cristalin” se referă la o formă solidă dintr-un compus în care există o ordine atomică de lungă durată în pozițiile atomilor. Natura cristalină a unui solid poate fi confirmată, de exemplu, prin examinarea tiparului de difracție cu raze X pe pulbere. Dacă XRPD prezintă maxime ascuțite ale intensității în XRPD atunci compusul este cristalin.

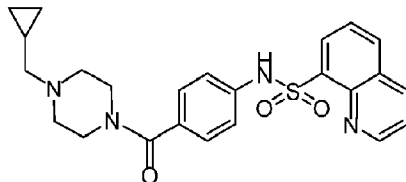
Termenul „solvat” se referă la un compus cristalin în care o cantitate stoichiometrică sau nestoichiometrică de solvent, sau de amestec de solvenți, este încorporată în structura cristalului.

Termenul „hidrat” se referă la un compus cristalin unde o cantitate stoichiometrică sau nestoichiometrică de apă este încorporată în structura cristalului. Un hidrat este un solvat în care solventul încorporat în structura cristalului este apa. Termenul „anhidru” când s-a utilizat față de un compus, înseamnă substanțial fără solvent încorporat în structura cristalului.

O singură formă cristalină a sării cristaline de hemisulfat divulgate înseamnă că sarea hemisulfat de N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă este prezentă ca un singur cristal sau ca o multitudine de cristale în care fiecare cristal are aceeași formă cristalină (adică, forma A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J). Când forma cristalină este definită ca un procentaj specificat al unei singure forme cristaline particulare a compusului, restul este alcătuit din formă amorfă și/sau forme cristaline altele decât una sau mai multe forme particulare care sunt specificate. Într-o realizare, forma cristalină este cel puțin 60% o formă monocristalină, cel puțin 70% o formă monocristalină, cel puțin 80% o formă monocristalină, cel puțin 90% o formă monocristalină, cel puțin 95% o formă monocristalină, sau cel puțin 99% o formă monocristalină din masă. Procentele din masă ale unei anumite forme cristaline sunt determinate din greutatea formei particulare de cristal împărțită la suma greutății cristalului particular,

plus greutatea celorlalte forme cristaline prezente plus greutatea formei amorfe prezente înmulțită cu 100%.

Așa cum s-a utilizat în acest document, „N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamida” este utilizată interschimbabil cu „compusul 1”, „baza liberă a compusului 1” cu următoarea structură:



Valorile 2-teta ale tiparelor de difracție cu raze X pe pulbere pentru formele cristaline descrise aici pot varia puțin de la un instrument la altul și de asemenea depinzând de variațiile în prelucrarea mostrei și de variația de la lot la lot. Prin urmare, în afară de cazul când sunt definite altfel, tiparele XRPD/asignările enumerate aici nu trebuie să fie interpretate ca absolute și pot varia cu $\pm 0,2$ grade. Valorile 2-teta furnizate aici au fost obținute utilizând radiația Cu K α 1.

Valorile de temperatură, de exemplu, pentru maximele DSC de aici pot varia puțin de la un instrument la altul și de asemenea depinzând de variațiile în prepararea mostrei, de variația de la lot la lot, și factori de mediu. Prin urmare, în afară de cazul când sunt altfel definite, valorile de temperatură enumerate aici nu trebuie să fie interpretate ca absolute și pot varia cu ± 5 grade sau cu ± 2 grade.

„Substanțial același tipar XRPD” sau „un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu” un număr definit înseamnă că în scopuri de comparare, sunt prezente cel puțin 90% din maximele prezentate. Trebuie să se înțeleagă în plus că, în scopuri de comparare este permisă o oarecare variabilitate a intensităților maxime dintre cele prezentate, cum ar fi de $\pm 0,2$ grade.

O „cantitate eficientă terapeutică” dintr-un compus descris aici este o cantitate suficientă pentru a furniza un beneficiu terapeutic în tratamentul unei afecțiuni sau pentru a întârzia sau minimiza unul sau mai multe simptome asociate cu afecțiunea. Termenul „cantitate eficientă terapeutică” și „cantitate eficientă” sunt utilizați interschimbabil. Într-un aspect, o cantitate eficientă terapeutică dintr-un compus înseamnă o cantitate de agent terapeutic, singur sau în combinație cu alte terapii, care furnizează un beneficiu terapeutic în tratamentul afecțiunii. Termenul „cantitate eficientă terapeutică” poate cuprinde o cantitate care îmbunătățește terapia globală, reduce sau evită simptome, semne, sau cauze ale afecțiunii, și/sau ameliorează eficacitatea terapeutică a unui alt agent terapeutic. În anumite realizări, o cantitate eficientă terapeutică este o cantitate suficientă pentru a provoca activarea măsurabilă a PKR de tip sălbatic sau mutantă. În anumite realizări, o cantitate eficientă terapeutică este o cantitate suficientă pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sângele care are nevoie de aceștia sau pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD), anemiei hemolitice (de exemplu, anemie hemolitică cronică, anemie nesferocitară ereditară), bolii celulei seceră, talazemiei (de exemplu, alfa talazemie, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie), sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoproteinemiei (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinuriei nocturnale paroxismale, anemiei hemolitice dobândite (de exemplu, anemie congenitală (de exemplu, enzimopatie)), anemiei de boli cronice sau de tratarea bolilor sau afecțiunilor care sunt asociate cu nivelurile crescute de 2,3-difosfoglicerati (de exemplu, bolile de ficat). În anumite realizări, o cantitate eficientă terapeutică este o cantitate suficientă pentru provocarea activării măsurabile a PKR de tip sălbatic sau mutantă și pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sângele care are nevoie de aceștia sau pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD), anemiei hemolitice (de exemplu, anemie hemolitică cronică, anemie nesferocitară ereditară), bolii celulei seceră, talazemiei (de exemplu, alfa talazemie, beta talazemie sau talazemie dedependentă de transfuzie), sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoproteinemiei (sau sindrom Bassen-Kornzweig), hemoglobinuriei nocturnale paroxismale, anemiei hemolitice dobândite (de exemplu, anemie congenitală (de exemplu, enzimopatie)), anemiei de boli cronice sau de tratarea bolilor sau afecțiunilor care sunt asociate cu nivelurile crescute de 2,3-difosfoglicerati (de exemplu, bolile de ficat). Într-un aspect, cantitatea eficientă terapeutică este cantitatea necesară pentru a genera o creștere a răspunsului la hemoglobină al subiectului de $\geq 1,0$ g/dL (cum ar fi $\geq 1,5$ g/dL sau $\geq 2,0$ g/dL) în concentrația de Hb față de valoarea inițială. Într-un aspect, concentrația de Hb inițială a subiectului este media tuturor concentrațiilor de Hb disponibile înainte de tratamentul cu un compus descris aici. În anumite aspecte, cantitatea eficientă terapeutică este cantitatea necesară pentru a reduce sarcina de transfuzie a pacientului. Într-un aspect, cantitatea eficientă terapeutică este între 0,01 - 100 mg/kg greutate corporală/zi a compusului furnizat, cum ar fi de exemplu, 0,1 - 100 mg/kg greutate corporală/zi.

Așa cum s-a utilizat în acest document, reducerea sarcinii de transfuzie înseamnă o reducere cu cel puțin 20% a numărului de unități RBC transfuzate în cel puțin 5 săptămâni de tratament. În anumite

realizări, reducerea în sarcina de transfuzie este o reducere $\geq 33\%$ a numărului de unități RBC transfuzate în cel puțin 5 săptămâni de tratament. În anumite realizări, reducerea sarcinii de transfuzie este o reducere $\geq 33\%$ a numărului de unități RBC transfuzate în cel puțin 10 săptămâni (de exemplu, cel puțin 20 săptămâni sau cel puțin 24 săptămâni) de tratament.

5 Așa cum s-a utilizat în acest document, boala celulei seceră (SCD), boala hemoglobinei SS, și anemia celulei seceră sunt utilizate interschimbabil. Boala celulei seceră (SCD) este o tulburare de sânge moștenită cauzată de prezența hemoglobinei seceră (HbS). În anumite realizări, subiecții cu SCD au hemoglobină anormală, denumită hemoglobină S sau hemoglobină seceră, în globulele lor roșii. În anumite realizări, oamenii care au SCD au cel puțin o genă anormală care determină corpul să producă hemoglobină S. În anumite realizări, oamenii care au SCD au două gene de hemoglobină S, hemoglobină SS.

10 Talazemia este o tulburare de sânge moștenită în care raportul normal al producției dintre α - și β -globină este perturbat din cauza unei variante care determină boala în 1 sau mai multe gene de globină. În anumite realizări, agregatele de alfa globină (cum s-a găsit în β -talazemie) precipită cu ușurință, ceea ce perturbă membrana globulelor roșii (RBC) și conduce la stres oxidativ. În anumite realizări, tetramerii de beta-globină (Hb H, găsiți în α -talazemie) sunt în general mai solubili, dar sunt încă instabili și pot forma precipitate. Dezechilibrul sintezelor catenei de globină poate conduce la o reducere netă a concentrațiilor de Hb și are efecte dramatice asupra supraviețuirii precursorilor RBC, conducând în final la distrugerea lor prematură în măduva osoasă și în situsurile extramedulare (Cappellini și colab, 2014). În anumite realizări, tulburarea conduce la distrugerea unui număr mare de globule roșii, care conduce la anemie. În anumite realizări, talazemia este alfa talazemie. În anumite realizări, talazemia este beta talazemie. În alte realizări, talazemia este talazemie nedependentă de transfuzie. În alte realizări, talazemia este beta talazemie intermedia. În alte realizări, talazemia este Hb E beta talazemie. În alte realizări, talazemia este beta talazemie cu mutații ale 1 sau mai multor gene alfa.

25 Termenul „activând” așa cum s-a utilizat în acest document înseamnă un agent care crește (măsurabil) activitatea piruvat kinazei R de tip sălbatic (wt PKR) sau cauzează ca activitatea piruvat kinazei R de tip sălbatic (wt PKR) să crească la un nivel care este mai mare decât nivelurile de bază ale activității wt PKR sau un agent care crește (măsurabil) activitatea unei piruvat kinaze R mutante (mPKR) sau cauzează ca activitatea piruvat kinazei R mutante (mPKR) să crească la un nivel care este mai mare decât cel al nivelurilor de bază ale activității PKR mutante, de exemplu, la un nivel care este 20%, 40%, 30 50%, 60%, 70%, 80%, 90% sau 100% din activitatea PKR de tip sălbatic.

Termenul „globule roșii ambalate” sau PRBC-uri așa cum s-a utilizat în acest document se referă la globulele roșii făcute dintr-o unitate de sânge integral prin centrifugare și îndepărtarea majorității plasmei. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 95%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 90%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 80%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 70%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 60%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 50%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 40%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 30%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 20%. În anumite realizări, o unitate PRBC are un hematocrit de cel puțin aproximativ 10%.

45 Termenii „tratament”, „tratează”, și „tratare” se referă la inversarea, atenuarea, reducerea probabilității de dezvoltare, sau inhibarea progresului unei boli sau tulburări, sau a unuia sau mai multor simptome ale acesteia, cum s-a descris aici. În unele realizări, tratamentul poate fi administrat după dezvoltarea unuia sau mai multor simptome, adică, tratament terapeutic. În alte realizări, tratamentul poate fi administrat în absența simptomelor. De exemplu, tratamentul poate fi administrat unui individ susceptibil înainte de debutul simptomelor (de exemplu, în lumina unui istoric al simptomelor și/sau în lumina factorilor genetici sau a altor factori de susceptibilitate), adică, tratament profilactic. Tratamentul 50 poate fi de asemenea continuat după rezolvarea simptomelor, de exemplu pentru a reduce probabilitatea de, sau întârzierea recurenței acestora.

55 Așa cum s-a utilizat în acest document termenii „subiect” și „pacient” pot fi utilizați interschimbabil, și înseamnă un mamifer care are nevoie de tratament, *de exemplu*, animale de companie (*de exemplu*, câini, pisici, și altele asemenea), animale de fermă (*de exemplu*, vaci, porci, cai, oi, capre și altele asemenea) și animale de laborator (*de exemplu*, șobolani, șoareci, cobai și altele asemenea). De obicei, subiectul este un om care are nevoie de tratament. În anumite realizări, termenul „subiect” se referă la un subiect uman care are nevoie de tratamentul unei boli. În anumite realizări, termenul „subiect” se referă la un subiect uman care are nevoie de tratamentul PKD. În anumite realizări, termenul „subiect” se referă la un subiect uman care are nevoie de tratamentul talazemiei. În anumite realizări,

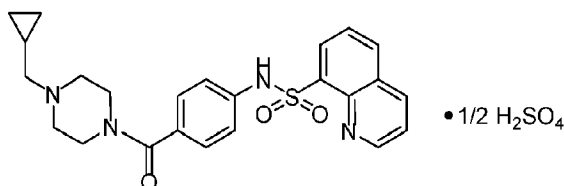
termenul „subiect” se referă la un subiect uman care are nevoie de tratamentul bolii celulei seceră. În anumite realizări, termenul „subiect” se referă la un om adult cu vârsta de peste 18 ani care are nevoie de tratamentul unei boli. În anumite realizări, termenul „subiect” se referă la un om copil cu vârsta nu mai mare de 18 ani care are nevoie de tratamentul unei boli. În anumite realizări, subiectul este un pacient care are nevoie de transfuzie regulată de sânge. Așa cum s-a utilizat aici, transfuzia regulată de sânge se referă la cel puțin 4 episoade de transfuzie într-o perioadă de 52 de săptămâni înainte de tratament. În anumite realizări, transfuzia regulată de sânge se referă la cel puțin 5 episoade de transfuzie într-o perioadă de 52 de săptămâni înainte de tratament. În anumite realizări, transfuzia regulată de sânge se referă la cel puțin 6 episoade de transfuzie într-o perioadă de 52 de săptămâni înainte de tratament. În anumite realizări, transfuzia regulată de sânge se referă la cel puțin 7 episoade de transfuzie într-o perioadă de 52 de săptămâni înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul cu cel puțin una dintre afecțiunile selectate dintre boala celulei seceră, talazemie, PKD sub transfuzie regulată, și PKD nedependentă de transfuzie, nu a fost expus la terapie cu sotatercept (ACE-011), luspatercept (ACE-536), ruxolitinib, sau genetică. În anumite realizări, un astfel de subiect nu ia inhibitori de citocrom P450 (CYP)3A4, inhibitori puternici de CYP3A4, inhibitori puternici de P-glicoproteină (P-gp), sau digoxin. În anumite realizări, un astfel de subiect nu primește terapie cu anticoagulant cronic, steroizi anabolici, agenți de stimulare hematopoietici (de ex., eritropoietine, factori de stimulare ai coloniilor de granulocite, trombopoietine), sau alergeni la sulfonamide.

Termenul „purător acceptabil farmaceutic” se referă la un purtător netoxic, adjuvant, sau vehicul care nu afectează advers activitatea farmacologică a compusului cu care este formulat, și care este de asemenea sigur pentru utilizare umană.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenii „în jur de” și „aproximativ” când sunt utilizați în combinație cu o valoare numerică sau interval de valori utilizat pentru a caracteriza o anumită formă cristalină, formă amorfă, sau amestec al acestora dintr-un compus, înseamnă că valoarea sau intervalul de valori pot devia într-o măsură considerată rezonabilă de către cineva având calificare obișnuită în domeniu în timp ce descrie forma cristalină particulară, forma amorfă, sau amestecul acestora.

Compuși

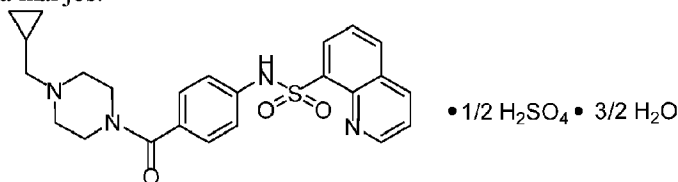
Este furnizată aici o formă cristalină A a unei săruri hemisulfat dintr-un compus având formula (I):



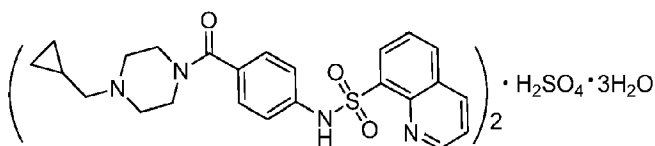
(I);

în care sarea hemisulfat a compusului cu forma cristalină A este un seschihidrat.

Așa cum s-a utilizat în acest document, forma cristalină A este un seschihidrat hemisulfat al compusului 1, N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă. Trebuie să se înțeleagă că forma cristalină A poate fi denumită „1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-iu seschihidrat hemisulfat” având formula A, sau alternativ „1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoyl)piperazin-1-iu trihidrat sulfat” având formula B așa cum se arată mai jos:



Formula A



Formula B.

Trebuie să se înțeleagă că forma cristalină A poate fi denumită interschimbabil fie formula A sau fie formula B.

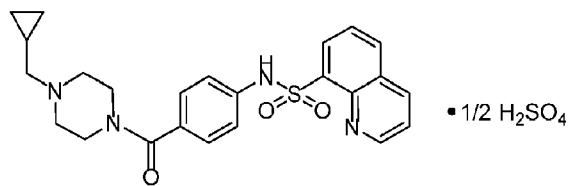
Așa cum s-a utilizat în acest document, „hemisulfat” înseamnă că raportul stoechiometric dintre compusul 1 și H_2SO_4 este 2:1 într-o formă cristalină (adică o formă cristalină conține două molecule de compus 1 per o moleculă de H_2SO_4).

Așa cum s-a utilizat în acest document, „seschihidrat” sau „trihidrat” înseamnă că raportul stoichiometric dintre compusul 1 și H₂O este 2:3 în forma cristalină A (adică forma cristalină A conține două molecule de compus 1 per trei molecule de apă).

Forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 15,8°, și 22,6°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 15,8°, și 22,6° și cel puțin un maxim suplimentar de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 15,0°, 17,1°, 21,3°, și 21,9°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 15,8°, și 22,6°; și cel puțin două maxime suplimentare de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 15,0°, 17,1°, 21,3°, și 21,9°. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 15,8°, și 22,6°; și cel puțin trei maxime suplimentare de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 15,0°, 17,1°, 21,3°, și 21,9°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 15,0°, 15,8°, 17,1°, 21,3°, 21,9°, și 22,6°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 11,4°, 15,0°, 15,3°, 15,8°, 17,1°, 17,7°, 21,3°, 21,9°, 22,6°, și 23,5°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 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°, și 29,8°. În anumite realizări, forma cristalină A este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu **FIG. 1**. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată printr-un termografic de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cuprinzând maxime endoterme la aproximativ 159°C ± 5°C și la 199°C ± 5°C. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată printr-un termografic de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) substanțial similar cel reprezentat în **FIG. 2**. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată printr-o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ 4,5 ± 0,5 % până la 180°C ± 2°C. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată printr-o termogramă de analiză termogravimetrică (TGA) substanțial similară cu cea reprezentată în **FIG. 2**. În încă o altă alternativă, forma cristalină A este caracterizată printr-un DSC substanțial similar cu cel reprezentat în **FIG. 3**.

Cum s-a discutat în mai multe detalii în Exemple, forma cristalină A a unei săruri hemisulfat dintr-un compus având formula (I) a fost găsită ca având o varietate de proprietăți fizico-chimice favorabile, incluzând cristalinitate ridicată, stabilitate în sisteme de solvenți multipli (de exemplu conținând în special apă), dimensiune relativ mică a particulei (de exemplu sub 20 μm sub microscop astfel încât să evite potențial micronizarea ulterioară), și stabilitate la umiditate (de exemplu cel puțin 20% RH sau cel puțin o activitate a apei de 0,2), și demonstrează profiluri favorabile timp-concentrație plasmatică și parametrii farmacocinetici.

Este de asemenea furnizată aici o formă cristalină B a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:

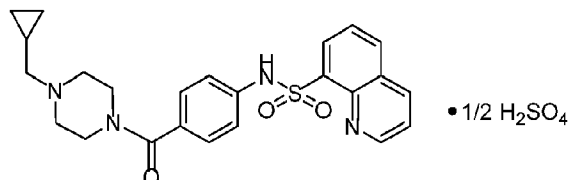


în care sarea hemisulfat a compusului în formă cristalină B este un solvat etanol. Forma cristalină B nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină B este caracterizată prin cel puțin trei maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 9,9°, 10,6°, 12,7°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, și 22,5°. Alternativ, forma cristalină B este caracterizată prin cel puțin patru maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 9,9°, 10,6°, 12,7°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, și 22,5°. Într-o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată prin cel puțin cinci maxime de difracție cu X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 9,9°, 10,6°, 12,7°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, și 22,5°. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată prin cel puțin șase maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) selectate dintre 9,9°, 10,6°, 12,7°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, și 22,5°. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 10,6°, 12,7°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, și 22,5°. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ (± 0,2°) de 9,9°, 10,6°, 12,7°, 13,9°, 14,6°, 15,7°, 16,9°, 22,0°, 22,5°, și 27,6°. În încă o altă alternativă, forma

cristalină B este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $7,0^\circ$, $7,8^\circ$, $9,9^\circ$, $10,6^\circ$, $11,7^\circ$, $12,7^\circ$, $13,1^\circ$, $13,5^\circ$, $13,9^\circ$, $14,6^\circ$, $14,9^\circ$, $15,3^\circ$, $15,7^\circ$, $16,1^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$, $19,7^\circ$, $20,7^\circ$, $21,2^\circ$, $22,0^\circ$, $22,5^\circ$, $23,3^\circ$, $24,0^\circ$, $24,7^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $26,1^\circ$, $27,2^\circ$, $27,6^\circ$, $28,4^\circ$, $29,3^\circ$, și $29,8^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizat printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 6. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată printr-un tipar TGA sau DSC substanțial similar cu FIG. 7. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată printr-un termografic de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) cuprinzând maxime endoterme la aproximativ $154 \pm 5^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină B este caracterizată printr-o TGA cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ $4,3 \pm 0,5\%$ până la $200^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

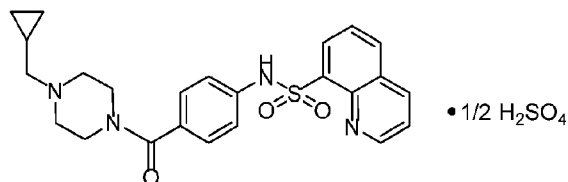
Este de asemenea furnizată aici o formă cristalină C a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină C nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină C este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,9^\circ$, $10,4^\circ$, și $12,0^\circ$.

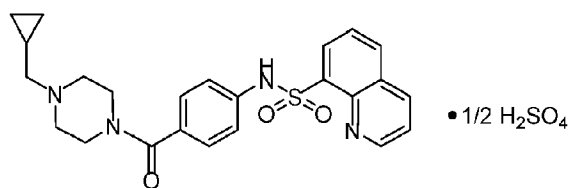
De asemenea este furnizată aici o formă cristalină D a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



în care sarea hemisulfat a compusului în Forma D este anhidră. Forma cristalină D nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină D este caracterizată prin cel puțin trei maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, și $25,2^\circ$. Alternativ, forma cristalină D este caracterizată prin cel puțin patru maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, și $25,2^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată prin cel puțin cinci maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, și $25,2^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată prin cel puțin șase maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $19,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, și $25,2^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $12,2^\circ$, $17,3^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, $23,6^\circ$, și $25,2^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $5,8^\circ$, $10,0^\circ$, $10,2^\circ$, $11,3^\circ$, $11,5^\circ$, $12,2^\circ$, $13,6^\circ$, $14,1^\circ$, $14,7^\circ$, $15,4^\circ$, $16,0^\circ$, $17,3^\circ$, $17,6^\circ$, $19,3^\circ$, $20,0^\circ$, $20,8^\circ$, $22,1^\circ$, $22,9^\circ$, $23,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,4^\circ$, $25,2^\circ$, $26,4^\circ$, $27,4^\circ$, $28,3^\circ$, și $29,6^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 8. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată printr-un tipar de calorimetrie cu scanare diferențială (DSC) având un maxim la $239,0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată printr-un DSC substanțial similar cu FIG. 9. În încă o altă alternativă, forma cristalină D, este caracterizată printr-un TGA cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ $0,62 \pm 0,5\%$ până la $220^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină D este caracterizată printr-un TGA substanțial similar cu FIG. 9.

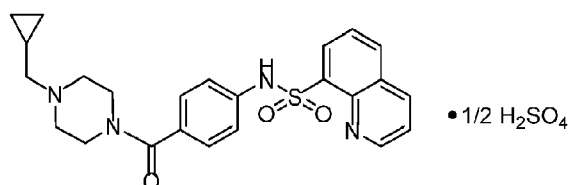
De asemenea este furnizată o formă cristalină E a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină E nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină E este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,6^\circ$, $9,0^\circ$, $13,5^\circ$, și $22,5^\circ$. Într-un alt aspect, forma cristalină E este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,6^\circ$, $9,0^\circ$, $13,5^\circ$, $15,1^\circ$, $18,5^\circ$, $21,7^\circ$, și $22,5^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină E este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,6^\circ$, $9,0^\circ$, $9,9^\circ$, $11,0^\circ$, $13,5^\circ$, $15,1^\circ$, $15,8^\circ$, $18,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,4^\circ$, $21,7^\circ$, $22,5^\circ$, și $28,1^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină E este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 11.

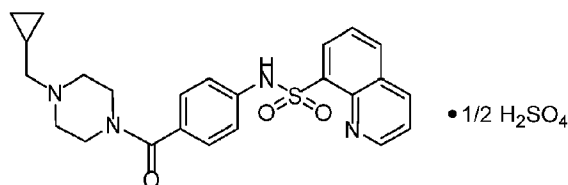
Este de asemenea furnizată aici o formă cristalină F a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină F nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină F este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,0^\circ$, $9,9^\circ$, și $14,7^\circ$. Alternativ, forma cristalină F este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $5,0^\circ$, $9,9^\circ$, $14,7^\circ$, $16,5^\circ$, $19,6^\circ$, $21,6^\circ$, și $24,4^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină F este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $5,0^\circ$, $9,9^\circ$, $11,1^\circ$, $14,7^\circ$, $16,5^\circ$, $19,6^\circ$, $21,6^\circ$, $22,8^\circ$, și $24,4^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină F este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 12. În încă o altă alternativă, forma cristalină F, este caracterizată printr-un tipar DSC având un maxim la $101,0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină F, este caracterizată printr-un TGA cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ $8,8 \pm 0,5\%$ până la $182^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină F este caracterizată printr-un TGA sau DSC substanțial similar cu FIG. 13.

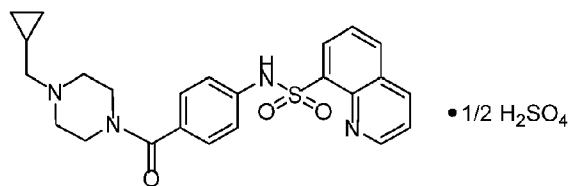
Este de asemenea furnizată forma cristalină G a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină G nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină G este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,7^\circ$, $9,4^\circ$, și $14,1^\circ$. Alternativ, forma cristalină G este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,7^\circ$, $9,4^\circ$, $11,0^\circ$, $14,1^\circ$, $18,9^\circ$, $21,2^\circ$, și $23,8^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină G este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,7^\circ$, $9,4^\circ$, $11,0^\circ$, $13,3^\circ$, $14,1^\circ$, $15,9^\circ$, $16,2^\circ$, $18,9^\circ$, $21,2^\circ$, $22,8^\circ$, $23,8^\circ$, $26,7^\circ$, și $28,5^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină G este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 14. În încă o altă alternativă, forma cristalină G, este caracterizată printr-un tipar DSC având un maxim la $156,7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină G, este caracterizată printr-un TGA cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ $2,6 \pm 0,5\%$ până la $176^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină G este caracterizată printr-un TGA sau DSC substanțial similar cu FIG. 15.

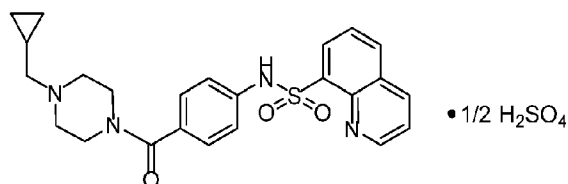
Este de asemenea furnizată o formă cristalină H a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină H nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină H este caracterizată prin cel puțin trei maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,9^\circ$, și $22,3^\circ$. Alternativ, forma cristalină H este caracterizată prin cel puțin patru maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,9^\circ$, și $22,3^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină H este caracterizată prin cel puțin cinci maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină H este caracterizată prin cel puțin șase maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină H este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,6^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $14,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină H este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,6^\circ$, $5,4^\circ$, $7,4^\circ$, $9,2^\circ$, $10,3^\circ$, $11,1^\circ$, $13,5^\circ$, $13,8^\circ$, $14,9^\circ$, $16,9^\circ$, $17,6^\circ$, $18,4^\circ$, $19,5^\circ$, $20,7^\circ$, $22,3^\circ$, $22,9^\circ$, $23,4^\circ$, $24,1^\circ$, $24,8^\circ$, $26,5^\circ$, $27,2^\circ$, și $29,5^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină H este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu **FIG. 16**.

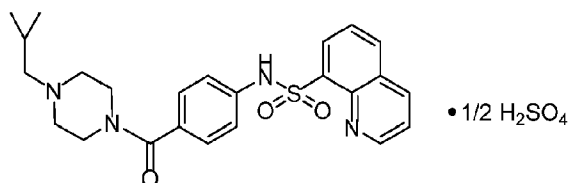
Este de asemenea furnizată o formă cristalină I a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



în care sarea hemisulfat a compusului în forma cristalină I este un solvat etanol. Forma cristalină I nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $9,5^\circ$, și $19,7^\circ$. Alternativ, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $9,5^\circ$, și $19,7^\circ$; și cel puțin un maxim suplimentar de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $9,9^\circ$, $12,6^\circ$, $15,8^\circ$, $21,9^\circ$, și $22,3^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $9,5^\circ$, și $19,7^\circ$; și cel puțin două maxime suplimentare de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $9,9^\circ$, $12,6^\circ$, $15,8^\circ$, $21,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $9,5^\circ$, și $19,7^\circ$; și cel puțin trei maxime suplimentare de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $9,9^\circ$, $12,6^\circ$, $15,8^\circ$, $21,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $9,5^\circ$, $9,9^\circ$, $12,6^\circ$, $15,8^\circ$, $19,7^\circ$, $21,9^\circ$, și $22,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,7^\circ$, $7,7^\circ$, $9,5^\circ$, $9,9^\circ$, $10,5^\circ$, $11,6^\circ$, $12,6^\circ$, $13,4^\circ$, $13,8^\circ$, $14,3^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,2^\circ$, $19,0^\circ$, $19,7^\circ$, $20,5^\circ$, $20,9^\circ$, $21,9^\circ$, $22,3^\circ$, $23,9^\circ$, $24,6^\circ$, $25,5^\circ$, $26,0^\circ$, $27,5^\circ$, $28,3^\circ$, și $29,3^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu **FIG. 17**. În încă o altă alternativă, formă cristalină I, este caracterizată printr-un tipar DSC având un maxim la $134,7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I, este caracterizată printr-un TGA cuprinzând o pierdere în greutate de aproximativ $6,9 \pm 0,5\%$ până la $180^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. În încă o altă alternativă, forma cristalină I este caracterizată printr-un TGA sau DSC substanțial similar cu **FIG. 18**.

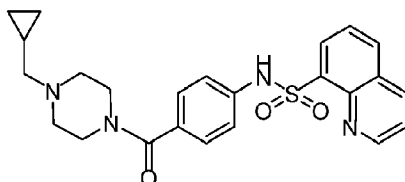
Este de asemenea furnizată o formă cristalină J a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



Forma cristalină J nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină J este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $12,4^\circ$, $13,2^\circ$, $14,6^\circ$, $20,4^\circ$, și $23,7^\circ$. Alternativ, forma cristalină J este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $12,4^\circ$, $13,2^\circ$, $14,6^\circ$, $15,7^\circ$, $20,4^\circ$, $23,3^\circ$, și $23,7^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină J este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $12,4^\circ$, $13,2^\circ$, $14,6^\circ$, $15,7^\circ$, $20,4^\circ$, $22,0^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, și $28,0^\circ$. Într-o altă alternativă, forma cristalină J este caracterizată printr-un model de difracție de raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 19.

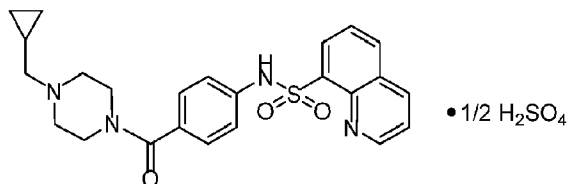
Este de asemenea furnizată aici este o formă cristalină de bază liberă a compusului 1 având formula:



O formă cristalină de bază liberă nu este parte a invenției.

Într-un aspect, forma cristalină de bază liberă a compusului 1 este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $6,9^\circ$, $13,5^\circ$, $19,8^\circ$, și $20,3^\circ$. Alternativ, forma cristalină de bază liberă a compusului 1 este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $6,9^\circ$, $13,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,3^\circ$, și $25,7^\circ$. Într-o altă alternativă forma cristalină de bază liberă a compusului 1 este caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $6,9^\circ$, $13,5^\circ$, $15,7^\circ$, $15,9^\circ$, $19,8^\circ$, $20,3^\circ$, $23,6^\circ$, și $25,7^\circ$. În încă o altă alternativă, forma cristalină de bază liberă a compusului 1 este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X pe pulbere substanțial similar cu FIG. 25.

Este de asemenea furnizată aici o formă amorfă a unei săruri hemisulfat a unui compus având formula:



O formă amorfă nu este parte a invenției.

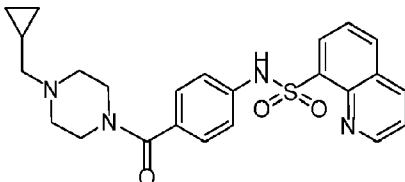
Într-un aspect, compușii descriși aici sunt cel puțin 60% o singură formă cristalină, cel puțin 70% o singură formă cristalină, cel puțin 80% o singura formă cristalină, cel puțin 90% o singura formă cristalină, cel puțin 95% o singura formă cristalină, sau cel puțin 99% o singură formă cristalină din masă.

Într-un aspect, compușii descriși aici au o puritate chimică de cel puțin 60%, cel puțin 70%, cel puțin 80%, cel puțin 90%, cel puțin 95%, sau cel puțin 99% din masă.

Într-un aspect, compușii descriși aici sunt substanțial fără forme amorse, adică, mai puțin de 10% din forma amorfă este prezentă de exemplu, mai puțin de 5%, mai puțin de 3%, mai puțin de 2%, sau mai puțin de 1% din forma amorfă este prezentă.

De asemenea sunt furnizate procedee pentru fabricarea formelor cristaline și amorfă divulgate. Aceste procedee nu sunt parte a invenției.

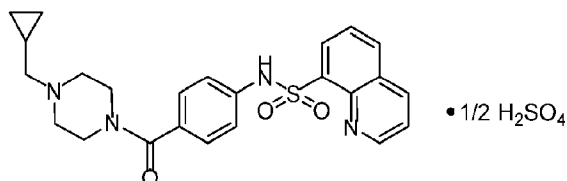
Într-un aspect, este furnizată aici o metodă de formare a formei cristaline A, metoda cuprinzând punerea în reacție a unui compus 1:



(1);

cu H_2SO_4 într-o soluție alcoolică. Într-un aspect, raportul molar dintre compusul cu formula 1 și H_2SO_4 este de aproximativ 2:1. Într-un alt aspect, soluția alcoolică cuprinde în plus apă. Într-un aspect, metoda de formare a formei cristaline A descrisă mai sus cuprinde în plus etapa de, după reacția cu H_2SO_4 , adăugare a unei cantități suficiente de apă pentru a precipita forma cristalină. Într-un aspect, alcoolul este metanol sau etanol. Într-un alt aspect, soluția cuprinde în plus un solvent aromatic. Într-un alt aspect, solventul aromatic este toluen.

De asemenea este furnizată o metodă de formare a unei săruri hemisulfat dintr-un compus având formula:



Într-o alternativă, sarea hemisulfat este preparată prin punerea în reacție a unui compus 1 cu H_2SO_4 într-o soluție cuprinzând apă și un alcool cum ar fi MeOH sau EtOH.

C1CC1CN2CCN(C2)C(=O)c3ccc(NC(=O)c4ccc5c(c3)nc6ccccc46)cc5.S(=O)(=O)c7ccc8c(c7)nc9ccccc89 • 1/2 H₂SO₄C1CC1CN2CCN(C2)C(=O)c3ccc(NS(=O)(=O)c4cccnc4)cc3 • 1/2 H₂SO₄

Compoziții și administrare

Compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmacologic. În general, astfel de metode preparatoare includ etapele de aducere a uneia sau mai multora din formele cristaline divulgate (de exemplu forma cristalină A) în asociere cu un purtător și/sau unul sau mai multe alte ingrediente accesorii, și apoi, dacă este necesar și/sau de dorit, modelând și/sau ambalând produsul într-o unitate monodoză sau multidoză dorită.

Exemplele de diluanți includ carbonat de calciu, carbonat de sodiu, fosfat de calciu, fosfat dicalcic, sulfat de calciu, fosfat acid de calciu, lactoză de fosfat de sodiu, zaharoză, celuloză, celuloză microcristalină, caolin, manitol, sorbitol, inozitol, clorură de sodiu, amidon uscat, amidon de porumb, zahăr pudră, și amestecuri ale acestora.

Exemplele de granule și/sau agenți de dispersare includ amidon din cartofi, amidon din porumb, amidon de tapioca, glicolat de amidon de sodiu, argile, acid alginic, gumă de guar, pulpă de citrice, agar, bentonită, celuloză, și produse lemnoase, bureți naturali, rășini cu schimb de cationi, carbonat de calciu, silicați, carbonat de sodiu, poli(vinil-pirolidonă) reticulat (crospovidonă), amidon de carboximetil de sodiu (glicolat de amidon de sodiu), carboximetil celuloză, carboximetil celuloză de sodiu reticulat (croscarmeloză), metilceluloză, amidon pregelatinizat (amidon 1500), amidon microcristalin, amidon

insolubil în apă, carboximetil celuloză de calciu, silicat de magneziu și aluminiu (Veegum), lauril sulfat de sodiu, compuși de amoniu cuaternar, și amestecuri ale acestora.

Exemplele de agenți activi de suprafață și/sau emulgatori includ emulgatori naturali (*de exemplu* acacia, agar, acid alginic, alginat de sodiu, tragacant, condruș, colesterol, xantan, pectin, gelatină, gălbenuș de ou, caseină, grăsime de lână, colesterol, ceară, și lecitină), argile coloidale (*de exemplu* bentonită (silicat de aluminiu) și Veegum (silicat de magneziu și aluminiu)), derivați aminoacizi cu catenă lungă, alcooli cu masă moleculară mare (*de exemplu* alcool stearilic, alcool cetilic, alcool oleilic, monostearat de triacetină, distearat de etilen glicol, monostearat de gliceril, și monostearat de propilen glicol, alcool polivinilic), carbomeri (*de exemplu* carboxi polimetilen, acid poliacrilic, polimer de acid acrilic, și polimer carboxivinil), caragenan, derivați celulozici (*de exemplu* carboximetilceluloză de sodiu, celuloză pudră, hidroximetil celuloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, metilceluloză), esteri sorbitan de acid gras (*de exemplu* monolaurat de polioxietilen sorbitan (Tween 20), polioxietilen sorbitan (Tween 60), monooleat de polioxietilen sorbitan (Tween 80), monopalmitat de sorbitan (Span 40), monostearat de sorbitan (Span 60), tristearat de sorbitan (Span 65), monooleat de gliceril, monooleat de sorbitan (Span 80)), polioxietilen esteri (*de exemplu* polioxietilen monostearat (Myrj 45), polioxietilen de ulei de ricin hidrogenat, ulei de ricin polietoxilat, stearat de polioximetilen, și Solutol), esteri de acid gras de zaharoză, esteri de acid gras de polietilen glicol (*de exemplu* CremoforTM), polioxietilen eteri, (*de exemplu* polioxietilen lauril eter (Brij 30)), poli(vinil-pirolidonă), monolaurat de dietilen glicol, oleat de trietanolamină, oleat de sodiu, oleat de potasiu, oleat de etil, acid oleic, laurat de etil, lauril sulfat de sodiu, Pluronic F-68, Poloxamer-188, bromură de cetrimoniu, clorură de cetilpiridiniu, clorură de benzalconiu, docusat de sodiu, și/sau amestecuri ale acestora.

Exemplele de agenți de legare includ amidon (*de exemplu* amidon de porumb și pastă de amidon), gelatină, zaharuri (*de exemplu* zaharoză, glucoză, dextroză, dextrină, melasă, lactoză, lactitol, manitol, etc.), gume naturale și sintetice (*de exemplu* acacia, alginat de sodiu, extract de mușchi irlandez, gumă panwar, gumă ghatti, mucilaginii de coji de isapol, carboximetilceluloză, metilceluloză, etilceluloză, hidroxietilceluloză, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil metilceluloză, celuloză microcristalină, acetat de celuloză, poli(vinil-pirolidonă), silicat de magneziu și aluminiu (Veegum), și arabogalactan de zadă), alinați, oxid de polietilenă, polietilen glicol, săruri anorganice de calciu, acid silicic, polimetacrilati, ceruri, apă, alcool, și/sau amestecuri ale acestora.

Exemplele de conservanți includ antioxidanți, agenți chelatori, conservanți antimicrobieni, conservanți antifungali, conservanți alcoolici, conservanți acide, și alți conservanți. În anumite realizări, conservantul este un antioxidant. În alte realizări, conservantul este un agent chelator.

Exemplele de antioxidanți includ alfa tocoferol, acid ascorbic, palmitat de acorbil, hidroxianisol butilat, hidroxitoluen butilat, monotioglicerol, metabisulfat de potasiu, acid propionic, propil galat, ascorbat de sodiu, bisulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, și sulfat de sodiu.

Exemplele de agenți chelatori includ acid etilendiaminotetraacetic (EDTA) și săruri și hidrați ai acestuia (*de exemplu*, edetat de sodiu, EDETAT disodic, edetat trisodic, EDETAT disodic de calciu, edetat de dipotasiu, și altele asemenea), acid citric și săruri și hidrați ai acestuia (*de exemplu*, acid citric monohidrat), acid fumaric și săruri și hidrați ai acestuia, acid malic și săruri și hidrați ai acestuia, acid fosforic și săruri și hidrați ai acestuia, și acid tartric și săruri și hidrați ai acestuia. Exemplele de conservanți antimicrobieni includ clorură de benzalconiu, clorură de benetoniu, alcool benzilic, bronopol, cetrimidă, clorură de cetilpiridiniu, clorhexidină, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcool etilic, glicerină, hexetidină, imiduree, fenol, fenoxietanol, alcool feniletic, nitrat fenilmercuric, propilen glicol, și timerosal.

Exemplele de conservanți antifungali includ butil paraben, metil paraben, etil paraben, propil paraben, acid benzoic, acid hidroxibenzoic, benzoat de potasiu, sorbat de potasiu, benzoat de sodiu, propionat de sodiu, și acid sorbic.

Exemplele de conservanți alcoolici includ etanol, polietilen glicol, fenol, compuși fenolici, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoat, și alcool feniletic.

Exemplele de conservanți acide includ vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-carotenă, acid citric, acid acetic, acid dehidroacetic, acid ascorbic, acid sorbic, și acid pitic.

Alți conservanți includ tocoferol, acetat de tocoferol, deteroxim mezilat, cetrimidă, hidroxianisol butilat (BHA), hidroxitoluen butilat (BHT), etilendiamină, lauril sulfat de sodiu (SLS), lauril eter sulfat de sodiu (SLES), bisulfat de sodiu, metabisulfat de sodiu, sulfat de potasiu, metabisulfat de potasiu, Glydant Plus, Fenonip, metilparaben, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, și Euxyl.

Exemplele de agenți de tamponare includ soluții tampon de citrați, soluții tampon de acetati, soluții tampon de fosfați, clorură de amoniu, carbonat de calciu, clorură de calciu, citrat de calciu, gluconat de calciu, gluceptat de calciu, gluconat de calciu, acid D-gluconic, glicerofosfat de calciu, lactat de calciu, acid propanoic, levulinat de calciu, acid pentanoic, fosfat de calciu dibazic, acid fosforic, fosfat

de calciu tribazic, fosfat hidroxid de calciu, acetat de potasiu, clorură de potasiu, gluconat de potasiu, amestecuri de potasiu, fosfat de potasiu dibazic, fosfat de potasiu monobazic, amestecuri de fosfat de potasiu, acetat de sodiu, bicarbonat de sodiu, clorură de sodiu, citrat de sodiu, lactat de sodiu, fosfat de sodiu dibazic, fosfat de sodiu monobazic, amestecuri de fosfat de sodiu, trometamină, hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu, acid alginic, apă apirogenă, soluție salină izotonică, soluție Ringer, alcool etilic, și amestecuri ale acestora.

Exemplele de agenți de lubrifiere includ stearat de magneziu, stearat de calciu, acid stearic, siliciu, talc, malț, behanat de gliceril, uleiuri hidrogenate vegetale, polietilen glicol, benzoat de sodiu, acetat de sodiu, clorură de sodiu, leucină, lauril sulfat de magneziu, lauril sulfat de sodiu, fumarat stearil de sodiu, și amestecuri ale acestora.

Exemplele de uleiuri naturale includ uleiuri de migdale, sâmbure de caisă, avocado, babassu, bergamotă, semințe propriu-zise negre, borage, cade, mușeșel, canola, chimen, carnauba, ricin, scorțișoară, unt de cacao, nucă de cocos, ficat de cod, cafea, porumb, semințe de bumbac, emu, eucalipt, primula, pește, semințe de in, geraniol, tărtăcuță, semințe de struguri, alune de pădure, isop, miristat de izopropil, jojoba, nucă kukui, lavandină, lavandă, lămâie, cubeba litsea, nucă macademia, nalbă, sămânță de mango, sămânță de meadow, nureă, nucșoară, măsline, portocale, portocale salbatice, palmier, miez de palmier, miez de pișică, arahide, mac, semințe de dovleac, rapiță, țărâțe de orez, rozmarin, șofrănel, lemn de santal, sascuana, cimbru, cătină, susan, unt de shea, silicon, soia, floarea soarelui, arbore de ceai, ciulin, tsuaki, vetiver, nucă, și germen de grâu. Exemplele de uleiuri sintetice includ, dar nu sunt limitate la, stearat de butil, trigliceride caprilice, trigliceride caprice, ciclometicone, dietil sebacat, dimeticonă 360, miristat de izopropil, ulei mineral, octildodecanol, alcool oleilic, ulei siliconic, și amestecuri ale acestora.

Compozițiile descrise aici pot fi administrate oral, parenteral, prin pulverizare cu inhalare, topic, rectal, nazal, bucal, transmucozal, sau într-un preparat oftalmic. Termenul „parenteral” așa cum s-a utilizat în acest document include subcutanat, intravenos, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intrasternal, intratecal, intrahepatic, intralezional și injecție intracranială sau tehnici de perfuzie. Într-un aspect, compozițiile farmaceutice furnizate aici sunt administrate oral într-o formă de dozare acceptabilă orală incluzând, dar fără a se limita la, capsule, tablete, emulsii și suspensii apoase, dispersii și soluții. În cazul tabletelor pentru utilizare orală, purtătorii care sunt utilizați în mod obișnuit includ lactoză și amidon din porumb. Agenții de lubrifiere, cum ar fi stearatul de magneziu, sunt de asemenea adăugați de obicei. Pentru administrare orală într-o formă de capsulă, diluanții utili includ lactoză și amidon uscat din porumb. Când suspensiile apoase și/sau emulsiile sunt administrate oral, ingredientul activ poate fi suspendat sau dizolvat într-o fază uleioasă și combinat cu agenți de emulsionare și/sau de punere în suspensie. Dacă se dorește, pot fi adăugați anumiți agenți de îndulcire și/sau de aromatizare și/sau de colorare.

Cantitatea de formă cristalină sau amorfă furnizată care poate fi combinată cu materiale purtătoare pentru a produce o compoziție într-o singură formă de dozare va varia depinzând de subiectul care este tratat și modul de administrare particular. De exemplu, un dozaj specific și regim de tratament pentru orice subiect particular va depinde de o varietate de factori, incluzând vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul, dieta, timpul administrării, rata de excreție, combinația de medicamente, raționamentul medicului curant, și severitatea bolii particulare care este tratată. Cantitatea unei forme cristaline furnizate în compoziție va depinde de asemenea de forma particulară (de exemplu, forma A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J) din compoziție. Într-un aspect, o compoziție furnizată poate fi formulată astfel încât un dozaj echivalent la aproximativ 0,001 până la aproximativ 100 mg/kg greutate corporală/zi a compusului 1 (de exemplu, aproximativ 0,5 până la aproximativ 100 mg/kg compusului 1) să poată fi administrată unui subiect care primește aceste compoziții. Alternativ, dozaje echivalente la 1 mg/kg și 1000 mg/kg de compus 1 la fiecare 4 până la 120 de ore sunt de asemenea acceptabile. Așa cum s-a utilizat în acest document, doza se referă la cantitatea de compus 1 dintr-o anumită formă cristalină. Cantitatea formei particulare cristaline va fi calculată pe baza echivalenței cu forma de bază liberă a compusului 1.

Într-un aspect, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 2 mg până la aproximativ 3000 mg de compus 1. În anumite realizări, doza este doză orală. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată echivalent cu aproximativ 2 mg până la aproximativ 3000 mg de compus 1. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată echivalent cu aproximativ 5 mg până la aproximativ 350 mg de compus 1. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată echivalent cu aproximativ 5 mg până la aproximativ 200 mg de compus 1. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată echivalent cu aproximativ 5 mg până la aproximativ 100 mg de compus 1. În anumite realizări, o formă

[illegible]

cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 100 mg de compus 1 per zi. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 110 mg de compus 1 per zi. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 120 mg de compus 1 per zi. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 130 mg de compus 1 per zi. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 140 mg de compus 1 per zi. În anumite realizări, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 150 mg de compus 1 per zi. Dozarea poate fi o dată, de două ori, sau de trei ori zilnic. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 5 mg de compus 1 de două ori per zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 20 mg de compus 1 de două ori per zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 50 mg de compus 1 de două ori per zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 100 mg de compus 1 de două ori per zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 5 mg de compus 1 o dată în fiecare altă zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 20 mg de compus 1 o dată în fiecare altă zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 50 mg de compus 1 o dată în fiecare altă zi. Într-un aspect, de exemplu, o formă cristalină (de exemplu forma cristalină A) sau amorfă divulgată este formulată pentru administrare la o doză echivalentă cu aproximativ 100 mg de compus 1 o dată în fiecare altă zi.

Într-un aspect, o formă divulgată (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, forma cristalină cu bază liberă, sau forma amorfă) este formulată ca compoziție de tabletă împreună cu un purtător acceptabil farmaceutic. Într-un aspect, purtătorul este selectat dintre unul sau mai mulți dintre celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză de sodiu, și fumarat stearil de sodiu. Într-un aspect, purtătorul este celuloză microcristalină de exemplu, prezentă într-o cantitate de 50% g/g până la 70% g/g ($\pm 2\%$), de la 55% g/g până la 65% g/g ($\pm 2\%$), de la 58% g/g până la 62% g/g ($\pm 2\%$), de 59% g/g ($\pm 2\%$), de 60% g/g ($\pm 2\%$), de 61% g/g ($\pm 2\%$), de 62% g/g ($\pm 2\%$), de 61% g/g, sau de 62% g/g. Într-un alt aspect, purtătorul este manitol de exemplu, prezent într-o cantitate de la 15% g/g ($\pm 2\%$) până la 35% g/g ($\pm 2\%$), de la 20% g/g ($\pm 2\%$) până la 30% g/g ($\pm 2\%$), de la 22% g/g ($\pm 2\%$) până la 26% g/g ($\pm 2\%$), de 22% g/g ($\pm 2\%$), de 23% g/g ($\pm 2\%$), de 24% g/g ($\pm 2\%$), sau de 23% g/g. Într-un alt aspect, purtătorul este croscarmeloză de sodiu de exemplu, prezentă într-o cantitate de la 1% g/g până la 5% g/g ($\pm 2\%$), de la 2% g/g până la 4% g/g ($\pm 2\%$), de 2% g/g ($\pm 2\%$), de 3% g/g ($\pm 2\%$), de 4% g/g ($\pm 2\%$) sau de 3% g/g. Într-un alt aspect, purtătorul este fumarat stearil, prezent de exemplu, într-o cantitate de la 1% g/g până la 5% g/g ($\pm 2\%$), de la 2% g/g până la 4% g/g ($\pm 2\%$), de 1% g/g ($\pm 2\%$), de 2% g/g ($\pm 2\%$), de 3% g/g ($\pm 2\%$) sau de 2% g/g. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 1 până la aproximativ 200 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 1 până la aproximativ 150 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 1 până la aproximativ 100 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 5 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 20 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 50 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 75 mg de compus 1. În unele realizări, forma cristalină A este prezentă în compoziția tabletei într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 100 mg de compus 1.

Așa cum s-a utilizat în acest document, cantitatea dozei de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, sau de formă amorfă este pe baza echivalenței la forma cu bază liberă a compusului 1. De exemplu, „forma cristalină A prezentă în compoziție într-o cantitate echivalentă cu aproximativ 1,0 mg de

compus 1” înseamnă că aproximativ 1,18 mg de formă cristalină A sunt prezente în compoziție și este echivalent cu aproximativ 1,0 mg de bază liberă a compusului 1.

Într-un aspect, compoziția tabletei cuprinde 10% g/g ($\pm 1\%$) din baza liberă cristalină; 62% g/g ($\pm 2\%$) celuloză microcristalină; 23% g/g ($\pm 2\%$) manitol; 3% g/g ($\pm 2\%$) croscarmeloză de sodiu, și 2% g/g ($\pm 2\%$) fumarat stearil.

Într-un aspect, compoziția tabletei cuprinde 11,78% g/g ($\pm 1\%$) din forma cristalină A; 62% g/g ($\pm 2\%$) celuloză microcristalină; 23% g/g ($\pm 2\%$) manitol; 3% g/g ($\pm 2\%$) croscarmeloză de sodiu; și 2% g/g ($\pm 2\%$) fumarat stearil.

În anumite realizări, este furnizată o compoziție farmaceutică cuprinzând forma cristalină A și un purtător acceptabil farmaceutic. În anumite realizări, este furnizată o compoziție farmaceutică cuprinzând forma cristalină A care este substanțial fără compusul IM-1 și/sau compusul IM-2 (vezi Exemplificările). În anumite realizări, compoziția farmaceutică cuprinzând forma A este substanțial fără alte forme cristaline de sare hemisulfat ale compusului 1. În anumite realizări, unul sau mai mulți purtători sunt procesați pentru a genera particule de o dimensiune consistentă. În anumite realizări, procesarea pulberii (adică, forma cristalină A) cuprinde măcinarea pulberii pe o perioadă de timp adecvată pentru a o aduce la dimensiunea aproximativă dorită a particulei („pulbere măcinată”). În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 400 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 300 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 200 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 100 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 90 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 80 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 70 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 60 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 50 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 40 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 30 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate este mai mică de aproximativ 20 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 400 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 300 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 200 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 100 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 80 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 70 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 10 μm până la aproximativ 60 μm . În unele realizări, dimensiunea particulei pulberii măcinate variază de la aproximativ 20 μm până la aproximativ 60 μm . Termenul „aproximativ”, așa cum s-a utilizat în acest document față de dimensiunea particulei, înseamnă $\pm 5 \mu\text{m}$.

În unele realizări, cel puțin 90% dintr-o mostră reprezentativă a pulberii măcinate are o dimensiune a particulei mai mică de aproximativ 100, aproximativ 80, aproximativ 70, aproximativ 60, aproximativ 50, aproximativ 40, aproximativ 30, aproximativ 20, sau aproximativ 10 μm . În unele realizări, cel puțin aproximativ 90% dintr-o mostră reprezentativă a pulberii măcinate are o dimensiune a particulei mai mică de aproximativ 60 μm .

Metode de tratament și utilizări ale compuşilor și compoziţiilor

Într-un aspect, formele cristalină și amorfă descrise aici și compozițiile acestora sunt activatori alosterici ai PKR, și sunt în general utile pentru tratarea afecțiunii de bază PKD. Metodele de tratament nu sunt parte a invenției.

Astfel, sunt furnizate aici metode pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD) la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I); sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD) la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J, sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD). Afecțiunile exemplificative care au legătură cu PKD includ, dar nu sunt limitate la, anemii, colecistolitiază, calculi biliari, tahicardie, hemocromatoză, scleră

icterică, splenomegalie, ulcere ale piciorului, icter, oboseală, și dificultăți de respirație. Cum s-a descris aici, PKD este o deficiență a PKR. În anumite realizări, deficiența PKR este asociată cu o mutație PKR.

Deficiența de piruvat kinază (PKD) este o enzimopatie glicolitică care conduce la anemie hemolitică pe toată durata vieții. În anumite realizări, subiectul având PKD este un pacient având cel puțin 2 alele mutante în genele PKLR. În anumite realizări, subiectul având PKD este un pacient având cel puțin 2 alele mutante în genele PKLR și cel puțin una este o mutație cu sens greșit. Vezi Canu și colab., Blood Cells, Molecules and Diseases 2016, 57, pag. 100-109. În anumite realizări, un subiect având PKD are o concentrație de Hb mai mică sau egală cu 10,0 g/dL. În anumite realizări, subiectul având PKD este un adult neafiat sub transfuzie regulată (de exemplu având nu mai mult de 4 episoade de transfuzie într-o perioadă de 12 luni până la tratament). În anumite realizări, subiectul având PKD este un adult dependent de transfuzie (de exemplu având nu mai mult de 3 unități de RBC-uri transfuzate într-o perioadă de 12 luni înainte de tratament). În anumite realizări, subiectul având PKD este un adult sub transfuzie regulată (de exemplu având cel puțin 4 episoade de transfuzie (de exemplu, cel puțin episoade de 6 transfuzie) într-o perioadă de 12 luni înainte de tratament). În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 5 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 10 episoade de transfuzie pe perioada de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 15 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 20 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 25 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 30 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 40 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 50 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 60 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD are un număr total de cel puțin 70 episoade de transfuzie pe durata de viață a subiectului. În anumite realizări, subiectul având PKD nu este homozigot pentru mutația R479H sau nu are 2 mutații fără sens greșit în gena PKLR. În anumite realizări, subiectul având PKD, sub transfuzie regulată, are hemoglobină (Hb) $\leq 12,0$ g/dL (dacă este mascul) sau $\leq 11,0$ g/dL (dacă este femelă), înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul având PKD, sub transfuzie regulată, are transfuzie care are loc în medie la mai puțin de, sau egal cu o dată la fiecare trei săptămâni. În anumite realizări, subiectul având PKD a primit cel puțin 0,8 mg (de exemplu cel puțin 1,0 mg) acid folic zilnic (de exemplu timp de cel puțin 21 zile) înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul cu PKD sub transfuzie regulată obține o reducere a sarcinii de transfuzie (de exemplu o reducere cu cel puțin 33% în numărul de unități RBC transfuzate) timp de 5 săptămâni, 10 săptămâni, 15 săptămâni, 20 săptămâni, sau 24 săptămâni, 28 săptămâni, sau 32 săptămâni de tratament. În anumite realizări, subiectul având PKD, care nu este sub transfuzie regulată (având nu mai mult de 4 episoade de transfuzie într-o perioadă de 12 luni înainte de tratament și/sau nici o transfuzie în cele 3 luni de dinainte de tratament), are hemoglobină (Hb) $\leq 10,0$ g/dL indiferent de sex înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul având PKD a suferit o splenectomie.

În anumite realizări, subiectul cu PKD obține o creștere a răspunsului la hemoglobină de cel puțin 1,0 g/dL în concentrația de Hb după tratament, în comparație cu valoarea inițială înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul cu PKD obține o creștere a răspunsului la hemoglobină de cel puțin 1,5 g/dL în concentrația de Hb față de valoarea inițială înainte de tratament. În anumite realizări, subiectul cu PKD obține o creștere a răspunsului la hemoglobină de cel puțin 2,0 g/dL în concentrația de Hb față de valoarea inițială înainte de tratament.

Într-o realizare, PKR mutantă este selectată din grupul constând din A31V, A36G, G37Q, R40W, R40Q, L73P, S80P, P82H, R86P, I90N, T93I, G95R, M107T, G111R, A115P, S120F, H121Q, S130P, S130Y, V134D, R135D, A137T, G143S, I153T, A154T, L155P, G159V, R163C, R163L, T164N, G165V, L167M, G169G, E172Q, W201R, I219T, A221Y, D221N, G222A, I224T, G232C, N253D, G263R, G263W, E266K, V269F, L272V, L272P, G275R, G275R, E277K, V280G, D281N, F287V, F287L, V288L, D293N, D293V, A295I, A295V, I310N, I314T, E315K, N316K, V320L, V320M, S330R, D331N, D331G, D331E, G332S, V335M, A336S, R337W, R337P, R337Q, D339N, D339Q, G341A, G341D, I342F, K348N, A352D, I357T, G358R, G358E, R359C, R359H, C360Y, N361D, G364D, K365M, V368F, T371I, L374P, S376I, T384M, R385W, R385K, E387G, D390N, A392T, N393D, N393S, N393K, A394S, A394D, A394V, V395L, D397V, G398A, M403I, G406R, E407K, E407G, T408P, T408A, T408I, K410E, G411S, G411A, Q421K, A423A, A423A, R426W, R426Q, E427A, E427N, A431T, R449C, I457V, G458D, A459V, V460M, A468V, A468G, A470D, T477A, R479C, R479H, S485F, R486W, R486L, R488Q, R490W, I494T, A495T, A495V, R498C, R498H,

A503V, R504L, Q505E, V506I, R510Q, G511R, G511E, R518S, R531C, R532W, R532Q, E538D, G540R, D550V, V552M, G557A, R559G, R559P, N566K, M568V, R569Q, R569L, Q58X, E174X, W201X, E241X, R270X, E440X, R486X, Q501X, L508X, R510X, E538X, R559X. Aceste mutații sunt descrise în Canu și colab., Blood Cells, Molecules and Diseases 2016, 57, pag. 100-109. Într-o realizare, PKR mutantă este selectată dintre G332S, G364D, T384M, K410E, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, și R490W. În anumite realizări, PKR mutantă este selectată dintre A468V, A495V, I90N, T408I, și Q421K, și R498H. În anumite realizări, PKR mutantă este R532W, K410E, sau R510Q. În anumite realizări, PKR mutantă este R510Q, R486W, sau R479H.

În alte aspecte, sunt furnizate metode pentru tratarea unei boli selectate dintre anemie hemolitică, boala celulei seceră, talazemie, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea bolii selectate dintre anemie hemolitică, boala celulei seceră, talazemie, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și paroxismal nocturnal hemoglobinurie nocturnă paroxismală la un subiect. În plus este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfă a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea unei boli selectate dintre anemie hemolitică, boala celulei seceră, talazemie, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală la un subiect care are nevoie de aceasta. Într-un aspect, boala care trebuie tratată este anemie hemolitică.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie) la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfă a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie).

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie) la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, sau o compoziție farmaceutică a acesteia. De asemenea este furnizată forma cristalină A sau o compoziție farmaceutică a acesteia pentru utilizare în tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, sau a unei compoziții farmaceutice a acesteia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie).

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie) la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină D, sau o compoziție farmaceutică a acesteia. De asemenea este furnizată forma cristalină D, sau o compoziție farmaceutică a acesteia pentru utilizare în tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline D, sau a unei compoziții farmaceutice a acesteia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie).

În anumite realizări, subiectul este un subiect adult cu talazemie. În anumite realizări, subiectul are talazemie cum ar fi β -talazemie intermedia, Hb E β -talazemie, α -talazemie (boală Hb H), sau β -talazemie cu mutații ale 1 sau mai multor gene α . În anumite realizări, subiectul are beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie. În anumite realizări, subiectul este un subiect mascul adult cu talazemie cum ar fi beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie. În anumite realizări, subiectul este un subiect femelă cu talazemie cum ar fi beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie. În anumite realizări, subiectul este un subiect femelă adultă cu talazemie cum ar fi beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie. În anumite realizări, subiectul are o concentrație de hemoglobină mai mică sau egală cu 6,0 g/dL. În anumite realizări, subiectul are o concentrație de hemoglobină mai mică sau egală cu 7,0 g/dL. În anumite realizări, subiectul are o concentrație de

hemoglobină mai mică sau egală cu 8,0 g/dL. În anumite realizări, subiectul are o concentrație de hemoglobină mai mică sau egală cu 9,0 g/dL. În anumite aspecte, subiectul având talazemie nedependentă de transfuzie nu are un istoric cunoscut (de exemplu, a fost diagnosticat în trecut) de forme Hb S sau Hb C de talazemie. În anumite realizări, termenul talazemie „nedependentă de transfuzie” se referă la subiecții cu talazemie având nu mai mult de 4 (de exemplu cinci) unități de RBC-uri transfuzate într-o perioadă de 24 de săptămâni până în prima zi de administrare a unei forme cristaline sau amorfe descrise aici și/sau nici o transfuzie RBC cu 8 săptămâni înainte de prima zi de administrare a unei forme cristaline sau amorfe descrise aici.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru creșterea perioadei de viață a globulelor roșii (RBC-uri) la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în creșterea perioadei de viață a globulelor roșii (RBC-uri) la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru creșterea perioadei de viață a globulelor roșii (RBC-uri). Într-un aspect, forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia se adaugă direct în sângele integral sau extracorporal în globulele roșii ambalate.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând punerea în contact a sângelui cu o cantitate eficientă de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau cu o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sângele unui subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea anemiei la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea anemiei la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea anemiei. Într-un aspect, anemia care urmează să fie tratată este anemie diseritropoietică.

În anumite realizări, anemia este o anemie diseritropoietică cum ar fi anemia diseritropoietică congenitală de tip I, II, III, sau IV. În anumite realizări, anemia este anemie hemolitică. În anumite realizări, anemia hemolitică este o formă congenitală și/sau ereditară de anemie hemolitică cum ar fi PKD, boala celulei seceră, talazemia (de exemplu talazemia alfa sau beta sau nedependentă de transfuzie), sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară, hemoglobinuria nocturnă paroxismală, abeta-lipoproteinemia (sindromul Bassen-Kornzweig). În anumite realizări, anemia hemolitică este anemie hemolitică dobândită cum ar fi anemia hemolitică autoimună, anemia hemolitică indusă de medicament. În anumite realizări, anemia hemolitică este anemia ca parte a unei boli multi-sistem, cum ar fi anemia de purpură eritropoietică congenitală, Fanconi, Diamond-Blackfan.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „anemie” se referă la o deficiență a globulelor roșii (RBC-uri) și/sau de hemoglobină. Așa cum s-a utilizat în acest document, anemia include toate tipurile de anemie clinică, de exemplu (dar fără a se limita la): anemie microcitară, anemie cu deficit de fier, hemoglobinopatii, defect al sintezei heme, defect al sintezei globine, defect sideroblastic, anemie normocitară, anemie de boală cronică, anemie aplazică, anemie hemolitică, anemie macrocitară, anemie megaloblastică, anemie pernicioasă, anemie dimorfică, anemie de prematuritate, anemie Fanconi, sferocitoză ereditară, boală a celulei seceră, anemie hemolitică autoimună la cald, anemie hemolitică cu aglutinină rece, osteopetroză, talazemie, și sindrom mielodisplazic.

În anumite realizări, anemia poate fi diagnosticată pe baza unei hemoleucograme complete. În anumite realizări, anemia poate fi diagnosticată pe baza măsurării unuia sau mai multor markeri de hemoliză (de exemplu număr de RBC-uri, hemoglobină, reticulocite, schistocite, lactat dehidrogenază (LDH), haptoglobină, bilirubină, și feritină) și/sau a volumului corpuscular mediu de hemosiderinurie (MCV) și/sau a lășimii distribuției de celule roșii (RDW). În contextul din prezenta invenție, anemia este

prezentă dacă un individ are o hemoglobină (Hb) mai mică decât nivelul dorit, de exemplu, concentrația de Hb mai mică de 14 g/dL, mai preferabil mai mică de 13 g/dL, mai preferabil mai mică de 12 g/dL, mai preferabil mai mică de 11 g/dL, sau cel mai preferabil mai mică de 10 g/dL.

În anumite realizări, este furnizată aici o metodă de creștere a cantității de hemoglobină la un subiect prin administrarea unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a descris aici. În anumite realizări, de asemenea este furnizată aici o metodă de creștere a cantității de hemoglobină la un subiect având talazemie, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J, sau de bază liberă cristalină, sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În plus, este furnizată o metodă de creștere a cantității de hemoglobină la subiecții care au talazemie nedependentă de transfuzie cuprinzând administrarea unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J, sau de bază liberă cristalină, sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a descris aici către subiect. În anumite realizări, sunt furnizate metode de creștere a concentrației de hemoglobină la subiect. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb la un nivel dorit, de exemplu, peste 10 g/dL, mai preferabil peste 11 g/dL, mai preferabil peste 12 g/dL, mai preferabil peste 13 g/dL, sau cel mai preferabil peste 14 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 0,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 1,0 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 1,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 2,0 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 2,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 3,0 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 3,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 4,0 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 4,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 5,0 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 5,5 g/dL. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cu cel puțin aproximativ 6,0 g/dL. În anumite realizări, creșterea concentrației de Hb este determinată față de valoarea inițială la una sau mai multe evaluări între săptămâna 1 și săptămâna 20 (de exemplu, între săptămâna 2 și săptămâna 15, între săptămâna 3 și săptămâna 15, și între săptămâna 4 și săptămâna 12) de tratament cu o cantitate eficientă de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J, sau de bază liberă cristalină sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia cum s-a descris aici. În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cum s-a descris mai sus la subiecții femele având talazemie (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb față de valoarea inițială până la aproximativ 12 g/dL la subiecții femele având talazemie (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb cum s-a descris mai sus la subiecții masculi având talazemie (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie). În anumite realizări, metodele furnizate cresc concentrația de Hb față de valoarea inițială până la aproximativ 13 g/dL la subiecții masculi având talazemie (de exemplu, beta talazemie sau talazemie nedependentă de transfuzie).

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea anemiei hemolitice la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea anemiei hemolitice la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea anemiei hemolitice. Într-un aspect, anemia hemolitică care urmează să fie tratată este anemie hemolitică ereditară și/sau congenitală, anemie hemolitică dobândită, sau anemie ca parte a unei boli multi-sistem.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea

formeii cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formeii amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea bolii celulei seceră.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea talazemiei, sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoproteinemiei sau a sindromului Bassen-Kornzweig, a bolii celulei seceră, a hemoglobinuriei nocturnale paroxismale, dobândite anemie hemolitică, sau a anemiei de boli cronice la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în tratarea talazemiei, sferocitozei ereditare, eliptocitozei ereditare, abetalipoproteinemiei sau a sindromului Bassen-Kornzweig, bolii celulei seceră, a hemoglobinuriei nocturnale paroxismale, a anemiei hemolitice dobândite, sau a anemiei la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formeii cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formeii amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru tratarea talazemiei, a sferocitozei ereditare, a eliptocitozei ereditare, a abetalipoproteinemiei sau sindromului Bassen-Kornzweig, a bolii celulei seceră, a hemoglobinuriei nocturnale paroxismale, a anemiei hemolitice dobândite, sau a anemiei.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode pentru activarea PKR de tip sălbatic sau mutantă în globulele roșii la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru utilizare în activarea PKR de tip sălbatic sau mutantă în globulele roșii la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formeii cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formeii amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia în fabricarea unui medicament pentru activarea PKR de tip sălbatic sau mutantă în globulele roșii.

Forma cristalină furnizată A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), și compozițiile farmaceutice descrise aici sunt activatori ai mutațiilor PKR având activități mai scăzute în comparație cu cele de tip sălbatic, fiind astfel utile pentru metodele din prezenta divulgare. Astfel de mutații în PKR pot afecta activitatea enzimatică (eficiența catalitică), proprietățile reglatoare (modulare prin bisfosfat fructoză (FBP)/ATP), și/sau termostabilitatea enzimei. Exemple de astfel de mutații sunt descrise în Valentini și colab., JBC 2002. Unele exemple de mutații care sunt activați de către compuși descriși aici includ G332S, G364D, T384M, R479H, R479K, R486W, R532W, R510Q, și R490W. Fără a fi legat de teorie, în anumite realizări, compușii descriși aici afectează activitățile mutațiilor PKR prin activarea mutațiilor PKR neresponsivi la FBP, refacerea termostabilității mutațiilor cu o stabilitate scăzută, sau refacerea eficienței catalitice a mutațiilor alterați. Activitatea de activare a prezențelor compuși împotriva mutațiilor PKR poate fi testată urmând o metodă descrisă în Exemple. Compușii descriși aici sunt de asemenea activatori ai PKR de tip sălbatic.

În anumite realizări, forma cristalină furnizată A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), și compozițiile farmaceutice descrise aici cresc afinitatea PKR la fosfoenolpiruvat (PEP). În anumite realizări, forma cristalină furnizată A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), și compozițiile farmaceutice descrise aici restabilesc capacitatea RBC-urilor de a acoperi PEP și ADP la piruvat și ATP.

În anumite realizări, sunt furnizate aici metode de reducerea frecvenței de transfuzie a unui subiect cu PKD cuprinzând administrarea către subiect a formeii cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formeii amorfe a compusului cu formula (I), și compozițiile farmaceutice descrise aici. În anumite realizări, este administrată forma cristalină A. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 5% în numărul de unități RBC transfuzate timp de puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 10% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 15% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzare este redusă cu cel puțin 20% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 25% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 30% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 35% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 15 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 40% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 5% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În

anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 10% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 15% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 20% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 25% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 30% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 35% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni. În anumite realizări, frecvența de transfuzie este redusă cu cel puțin 40% în numărul de unități RBC transfuzate timp de cel puțin 20 săptămâni.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode de evaluare a subiectului, metoda cuprinzând: administrarea către subiect a formei cristaline A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau a formei amorfe a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia; și obținerea unei valori pentru nivelul formei cristaline sau amorfe, nivelul de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), nivelul de trifosfat adenozină (ATP), sau activitatea PKR la subiect, pentru a evalua prin urmare subiectul. În unele aspecte, valoarea pentru nivel este obținută prin analizarea concentrației în plasmă a formei cristaline sau amorfe. În unele aspecte, nivelul de 2,3-DPG este obținut prin analizarea concentrației de 2,3-DPG în sânge. În unele aspecte, nivelul de ATP este obținut prin analizarea concentrației de ATP în sânge. În unele aspecte, activitatea PKR este obținută prin analizarea concentrației sanguine a unei etichete ^{13}C în sânge. În unele aspecte, analiza este efectuată prin analiza mostrei de fluid corporal. În unele aspecte, fluidul corporal este sângele. În unele aspecte, analiza este efectuată prin spectroscopie de masă. În unele aspecte, analiza este efectuată prin LC-MS.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode de evaluare a subiectului, metoda cuprinzând obținerea, valorii pentru nivelul de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia, pentru nivelul de 2,3-DPG, pentru nivelul de ATP, sau pentru activitatea PKR la un subiect care a fost tratat cu forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau cu forma amorfă a compusului cu formula (I), sau cu o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru a evalua prin urmare subiectul. În unele aspecte, obținerea cuprinde primirea unei mostre de la subiect. În unele aspecte, obținerea cuprinde transmiterea valorii unei alte părți. În unele aspecte, cealaltă parte este partea care administrează forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau forma amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

În unele aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea unui subiect, metoda cuprinzând: administrarea către subiect a unei cantități eficiente terapeutic de formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, sau J sau de formă amorfă a compusului cu formula (I), sau o compoziție farmaceutică a acestuia; și obținerea unei valori pentru nivelul formei cristaline sau amorfe, pentru nivelul de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), pentru nivelul de trifosfat de adenozină (ATP), sau pentru activitatea PKR la subiect, pentru a trata prin urmare subiectul.

Într-un alt aspect, sunt furnizate aici metode pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD) la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1 sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia. În anumite realizări, deficiența de PKR este asociată cu o mutație PKR. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD) la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea deficienței de piruvat kinază (PKD).

În alte aspecte, sunt furnizate metode pentru tratarea unei boli selectate dintre anemie hemolitică, anemie cu celule seceră, talazemie, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia. Într-un aspect, boala care trebuie tratată este anemia hemolitică.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea anemiei hemolitice, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea anemiei hemolitice la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea anemiei hemolitice.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea bolii celulei seceră, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma de bază liberă a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea bolii celulei seceră.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie), cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie) la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea talazemiei (de exemplu, beta talazemie).

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru creșterea duratei de viață a globulelor roșii (RBC-uri) la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. Într-un aspect, forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia se adaugă direct în sângele integral sau extracorporal în globulele roșii ambalate. De asemenea este furnizată forma liberă de bază cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în creșterea duratei de viață a globulelor roșii (RBC-uri) la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru creșterea duratei de viață a globulelor roșii (RBC-uri).

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând punerea în contact a sângelui cu o cantitate eficientă de formă de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge.

În alte aspecte, sunt furnizate aici metode pentru tratarea anemiei la un subiect care are nevoie de aceasta cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. Într-un aspect, anemia care urmează să fie tratată este anemie disritropoietică. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în tratarea anemiei în sânge la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru tratarea anemiei.

În anumite realizări, este furnizată aici o metodă de creștere a cantității de hemoglobină la un subiect prin administrarea unei cantități eficiente de formă de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. De asemenea este furnizată forma de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare în creșterea cantității de hemoglobină la un subiect care are nevoie de aceasta. În plus, este furnizată utilizarea formei de bază liberă cristalină a compusului 1, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, în fabricarea unui medicament pentru creșterea cantității de hemoglobină.

În unele aspecte, o cantitate eficientă terapeutic dintr-o formă divulgată (formă cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, bază liberă cristalină, sau formă amorfă) poate fi administrată celulelor în cultură, de exemplu *in vitro* sau *ex vivo*, sau la un subiect, de exemplu, *in vivo*, pentru a trata, preveni, și/sau diagnostica o varietate de tulburări, incluzându-le pe cele descrise aici mai jos.

Într-un aspect, compozițiile divulgate, metodele de tratament, și utilizările acestora, cuprinzând o formă divulgată (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, baza liberă cristalină, sau forma amorfă), cuprind suplimentar administrarea sau utilizarea unui acid folic. Administrarea sau utilizarea unui acid folic poate fi înainte de, în același timp cu, și/sau după administrarea sau utilizarea unei forme cristaline sau amorfe descrise aici. Într-un aspect, totuși, acidul folic este administrat sau utilizat înainte de și/sau concomitent cu, o formă divulgată (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, baza liberă cristalină, sau forma amorfă). Astfel, într-un aspect, este furnizată aici o metodă pentru tratarea unei afecțiuni descrise aici (de exemplu, PKD, anemie cum ar fi anemie hemolitică, anemie hemolitică dobândită, și anemie a celulelor seceră, talazemie (de exemplu, beta talazemie, alfa talazemie, talazemie nedependentă de transfuzie, etc.), boală a celulei seceră, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală; creșterea duratei de viață a RBC-

urilor; reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge; activarea PKR de tip sălbatic sau mutantă în globulele roșii; creșterea cantității de hemoglobină; evaluarea nivelului de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), a nivelului de trifosfat de adenzină (ATP), sau a activității PKR; evaluarea nivelului de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), a nivelului de trifosfat de adenzina (ATP), sau a activității PKR; la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei forme eficiente, divulgate (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, baza liberă cristalină, sau forma amorfă) și a acidului folic.

În aspectele unde acidul folic este administrat sau utilizat înainte de o formă divulgată (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, baza liberă cristalină, sau forma amorfă), acidul folic poate fi utilizat cu cel puțin 5 zile, cel puțin 10 zile, cel puțin 15 zile, cel puțin 20 zile, sau cel puțin 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu cel puțin 20, cel puțin 21, cel puțin 22, cel puțin 23, cel puțin 24, sau cel puțin 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat cu cel puțin 21 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 1 până la 30 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 5 până la 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 10 până la 30 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 10 până la 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 15 până la 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate. Într-un alt aspect, acidul folic este administrat sau utilizat cu 20 până la 25 zile înainte de administrarea sau utilizarea unei forme divulgate.

Cantitățile specifice de acid folic care vor fi administrate sau utilizate cu o formă divulgată vor varia depinzând de subiectul care urmează să fie tratat și modul de administrare particular. În anumite aspecte, cantitatea eficientă de acid folic este de la aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 10 mg zilnic. În anumite aspecte, cantitatea eficientă de acid folic este de cel puțin 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 sau 1,0 mg zilnic. Într-un aspect, cantitatea eficientă de acid folic este de cel puțin 0,8 mg zilnic sau de cel puțin 1,0 mg zilnic.

Cantitatea de acid folic este destinată să fie combinată cu orice cantitate de formă divulgată descrisă aici. Astfel, în anumite aspecte, este furnizată aici o metodă pentru tratarea unei afecțiuni descrise aici (de exemplu, PKD, anemia cum ar fi anemie hemolitică, anemie hemolitică dobândită, și anemia celulei seceră, talazemia (de exemplu, beta talazemie, alfa talazemie, talazemie nedependentă de transfuzie, etc.), boala celulei seceră, sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală); creșterea duratei de viață a RBC-urilor; reglarea nivelurilor de 2,3-difosfoglicerati în sânge; activarea PKR de tip sălbatic sau mutante în globulele roșii; creșterea cantității de hemoglobină; evaluarea nivelului de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), nivelul de trifosfat adenzină (ATP), sau activitatea PKR; evaluarea nivelului de 2,3-difosfoglicerati (2,3-DPG), nivelul de trifosfat adenzină (ATP), sau activitatea PKR; la un subiect care are nevoie de aceasta, cuprinzând administrarea către subiect a unei cantități eficiente a unei forme divulgate descrise aici (forma cristalină A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, baza liberă cristalină, sau forma amorfă) și a acidului folic, în care acidul folic este administrat înainte de și/sau concomitent cu, forma divulgată (de exemplu, cu cel puțin 21 zile înainte de), și forma divulgată (de exemplu forma A) este administrată într-o cantitate de 5, 20, sau 50 mg BID și în care acidul folic este administrat într-o cantitate de cel puțin 0,8 mg/zi.

EXEMPLIFICARE

Cum s-a reprezentat în Exemplele de mai jos, formele cristalină și amorfă sunt preparate în conformitate cu următoarele proceduri generale. Exemplele care nu se referă la forma A seschihidrat a sării hemisulfat cristaline sunt exemple de referință și nu sunt parte a invenției.

Abrevierile tipice utilizate sunt prezentate mai jos.

Solvenți

Nume	Abreviere
1-propanol	1-PA
2-propanol	IPA
Acetonitril	ACN
Alcool benzilic	BA

Nume	Abreviere
Diclorometan	DCM
Dimetil sulfoxid	DMSO
Etanol	EtOH
Acetat de etil	EtOAc
Acetat de izopropil	IPAc
Metanol	MeOH
Acetat de metil	MeOAc
Metil Butil Cetonă	MBK
Metil Etil Cetonă	MEK
Metil Izobutil Cetonă	MIBK
N,N-Dimetilacetamidă	DMAc
N,N-Dimetilformamidă	DMF
N-Metil Pirolidonă	NMP
Metil Eter de terț-butil	MtBE
Tetrahidrofuran	THF
Acid trifluoroacetic	TFA
Trifluoroetanol	TFE
Unități	
Nume	Abreviere
Celsius	C
Grade	o
Echivalenți	eq.
Gram	g
Oră	ore
Kelvin	K
Litri	L
Miligrame	mg
Mililitri	mL
Minut	min
Secundă	sec
volum	vol.
Watt	W
greutate	wt.

Difracția cu raze X pe pulbere a fost făcută utilizând un Rigaku MiniFlex 600. Mostrele au fost preparate pe plachete de Si cu întoarcere zero. O scanare tipică este de la 4 până la 30 grade 2θ, cu dimensiunea pasului de 0,05 grade timp de cinci minute cu 40 kV și 15 mA. O scanare cu rezoluție ridicată este de la 4 până la 40 grade 2θ, cu dimensiunea pasului de 0,05 grade timp de treizeci de minute cu 40 kV și 15 mA. Parametrii tipici pentru XRPD sunt listați mai jos.

Parametrii pentru modul reflexie	
Lungime de undă raze X	Cu K α 1, 1,540598 Å,
Setare tub raze X	40 kV, 15 mA
Stare fantă	Sistem cu fantă variabilă + fixată
Mod scanare	Continuu
Interval de scanare (°2 θ)	4 - 30
Dimensiune pas (°2 θ)	0,05
Viteză de scanare (°/min)	5

Calorimetria cu scanare diferențială a fost făcută utilizând un Mettler Toledo DSC³⁺. Cantitatea dorită de mostră este cântărită direct într-o tavă ermetică din aluminiu cu un orificiu pentru știft. O masă tipică a mostrei este de 3-5 mg. Un interval tipic de temperatură este de la 30°C până la 300°C la o rată de încălzire de 10°C pe minut (timp total de 27 minute). Parametrii tipici pentru DSC sunt listați mai jos.

Parametri	
Metodă	Pantă
Dimensiune mostră	3-5 mg
Rată încălzire	10,0°C/min
Interval de temperatură	30 până la 300°C
Metodă de gaz	N ₂ la 60,00 mL/min

Analiza termogravimetrică și calorimetria cu scanare diferențială au fost făcute utilizând un Mettler Toledo TGA/DSC³⁺. Cantitatea dorită de mostră este cântărită direct într-o tavă ermetică din aluminiu cu orificiu pentru știft. Masa tipică a mostrei pentru măsurare este de 5-10 mg. Un interval tipic de temperatură este de la 30°C până la 300°C la o rată de încălzire de 10°C pe minut (timp total de 27 minute). Gazele de protecție și purjare sunt azot (20 - 30 mL/min și 50 - 100 mL/min). Parametrii tipici pentru DSC/TGA sunt listați mai jos.

Parametri	
Metodă	Pantă
Dimensiune mostră	5-10 mg
Rată de încălzire	10,0°C/min
Interval de temperatură	30 până la 300°C

Sorbția Dinamică a Vaporilor (DVS) a fost făcută utilizând o DVS intrinsecă 1. Mostra este încărcată într-o tavă pentru mostră și suspendată de un microcântar. O masă tipică a mostrei pentru măsurarea DVS este de 25 mg. Azotul gazos barbotat prin apă distilată a furnizat umiditatea relativă dorită. O măsurare tipică cuprinde etapele:

1. Echilibrare la 50% RH

2. 50% până la 2%. (50%, 40%, 30%, 20%, 10% și 2%)

a. menținere minimum 5 minute și maximum 60 minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică de 0,002%.

3. 2% până la 95% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%)

b. menținere minimum 5 minute și maximum 60 minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică de 0,002%.

4. 95% până la 2% (95%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 2%)

c. menținere minimum 5 minute și maximum 60 minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică de 0,002%.

5. 2% până la 50% (2%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%)

d. menținere minimum 5 minute și maximum 60 minute la fiecare umiditate. Criteriul de trecere este o modificare mai mică de 0,002%.

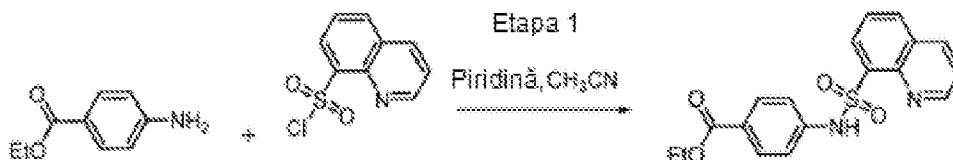
RMN cu protoni a fost făcut pe un spectrometru Bruker Avance 300 MHz. Solidele sunt dizolvate în 0,75 mL solvent deuterat într-o fiolă de 4 mL și transferate într-un tub RMN (Wilma 5mm perete subțire de 8" 200MHz, 506-PP-8). O măsurare tipică este uzual de 16 scanări. Parametrii tipici pentru RMN sunt listați mai jos.

Parametri	
Instrument	Spectrometru Bruker Avance 300 MHz
	Spectrometru Bruker Avance 500 MHz
Temperatură	300 K
Sondă	5 mm PABBO BB-1H/DZ-GRD Z104275/0170
Număr de scanări	16
Întârziere de relaxare	1,000 s
Lățime impuls	14,2500 μ s
Timp de achiziție	2,9999 s
Frecvență spectrometru	300,15 Hz
	500,13 Hz
Nucleu	^1H

Titarea Karl Fischer pentru determinarea apei a fost făcută utilizând un 785 DMP Titrino și 703 Ti Stand echipat cu electrozi 6.0338.100 dubli din sârmă de platină. Mostrele sunt dizolvate în metanol de calitate HPLC sau anhidru și titrate cu Hydranal-Compozit 5. O masă tipică a mostrei pentru măsurare este de 0,03 - 0,10 g. Pentru calibrare se utilizează standardul Hydranal 1% din greutate.

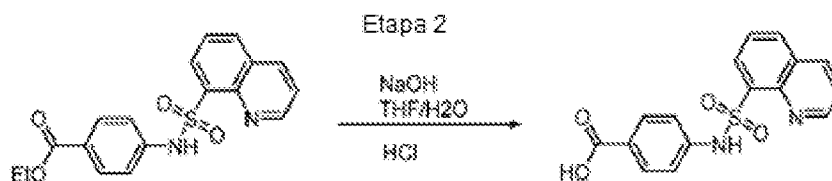
Compusul 1, adică, baza liberă necristalină, poate fi preparat urmând procedurile descrise mai jos.

Preparare de etil-4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoat



O soluție conținând etil-4-aminobenzoat (16,0g, 97mmol) și piridină (14,0g, 177mmol) în acetonitril (55mL) a fost adăugată timp de 1,2 ore la o suspensie agitată de clorură de chinolin-8-sulfonil (20,0g, 88mmol) în acetonitril anhidru (100 mL) la 65°C. Amestecul a fost agitat timp de 3,5 ore la 65°C, răcit la 20°C timp de 1,5 ore și menținut până când s-a adăugat apă (140 mL) într-o oră. Solidele au fost recuperate prin filtrare, spălate de 2 ori (100mL fiecare) cu acetonitril/apă (40/60 g/g.) și uscate la greutate constantă într-un cuptor cu vid la 85°C. Analiza solidului alb (30,8g, 87mmol) a găsit (A) puritate HPLC = 99,4% etil-4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoat, (B) LC-MS consistentă cu structura, (M+1)=357 (Coloană C18 eluând 95-5, CH_3CN /apă, modificată cu acid formic, timp de 2 minute), și (C) ^1H RMN consistent cu structura (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) = δ 10,71 (s, 1H), 9,09 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (ddt, J = 15,1, 7,3, 1,5 Hz, 2H), 8,26 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,54 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 2H), 4,26 - 4,07 (m, 2H), 1,19 (td, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H).

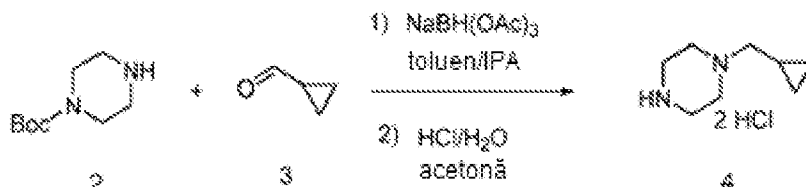
Preparare de acid 4-(chinolin-8-sulfonamid)benzoic



O soluție NaOH (16,2g, 122mmol) a fost adăugată timp de 30 minute la o suspensie agitată de etil-4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoat (20,0g, 56,2mmol) în apă (125 mL) la 75°C. Amestecul a fost agitat la 75°-80°C timp de 3 ore, răcit 20°C și menținut până când a fost adăugat THF (150 mL). S-a adăugat acid clorhidric (11% HCL, 81mL, 132mmol) timp de >1 oră la pH-ul de 3,0. Solidele au fost

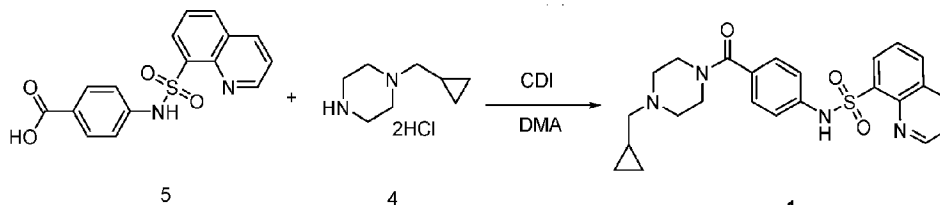
recuperate prin filtrare la 5°C, spălate cu apă (2X 100mL) și uscate la greutate constantă într-un cuptor cu vid la 85°C. Analiza solidului alb (16,7g, 51 mmol) a găsit (A) puritate HPLC = >99,9% acid 4-(chinolin-8-sulfonamid)benzoic, LC-MS consistentă cu structura (M+1) = 329 (Coloană C18 eluând 95-5 CH₃CN/apă, modificată cu acid formic, timp de 2 minute.) și ¹H RMN consistent cu structura (400 MHz, DMSO-*d*₆) = δ 12,60 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,09 (dd, *J* = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (ddt, *J* = 13,1, 7,3, 1,5 Hz, 2H), 8,26 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 2H).

Preparare de diclorhidrat de 1-(ciclopropilmetil)piperazină (4)



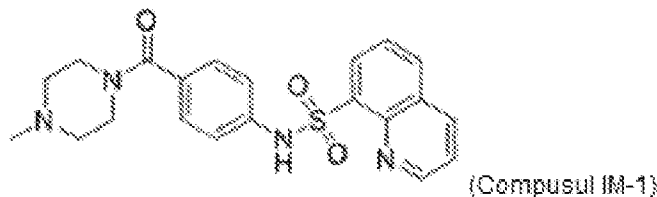
La un reactor de 1 L sub N₂ au fost încărcate piperazin-1-carboxilat de terț-butil (2) (100,0 g, 536,9 mmol), ciclopropanecarbaldehidă (3) (41,4 g, 590,7 mmol), toluen (500,0 mL) și 2-propanol (50,0 mL). La soluția obținută a fost adăugat NaBH(OAc)₃ (136,6 g, 644,5 mmol) în porții la 25-35°C și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 2 ore. S-a adăugat apă (300,0 mL) urmată de soluție de NaOH (30%, 225,0 mL) la pH-ul de 12. Straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu apă (100,0 mLx2). La stratul organic a fost adăugat acid clorhidric (37%, 135,0 mL, 1,62 mol) și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 6 ore. Straturile au fost separate și stratul apos a fost adăugat la acetonă (2,0 L) la 25°C timp de 1 oră. Suspensia rezultată a fost răcită la 0°C. Solidul a fost filtrat la 0°C, spălat cu acetonă (100,0 mLx2) și uscat pentru a da 4 (105,0 g) în randament izolat de 92%. LC-MS (Coloană C18 eluând 90-10 CH₃CN/apă timp de 2 minute) a găsit (M+1)=141. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,93 (br.s, 1H), 10,08 (br., 2H), 3,65 (br.s, 2H), 3,46 (br.s, 6H), 3,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,14 - 1,04 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 2H), 0,45 - 0,34 (m, 2H) ppm.

Preparare de N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă (1)



La un reactor de 2 L sub N₂ au fost încărcate acidul 4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoic (5) (100,0 g, 304,5 mmol) și DMA (500,0 mL). La suspensia rezultată a fost adăugat CDI (74,0 g, 456,4 mmol) în porții la 25°C și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 2 ore. La suspensia rezultată a fost adăugat diclorhidrat de 1-(ciclopropilmetil)piperazină (4) (97,4 g, 457,0 mmol) într-o porție la 25°C și amestecul a fost agitat la 25°C timp de 4 ore. S-a adăugat apă (1,0 L) timp de 2 ore. Solidul a fost filtrat la 25°C, spălat cu apă și uscat sub vid la 65°C pentru a da 1 (124,0 g) în randament izolat de 90%. LC-MS (Coloană C18 eluând 90-10 CH₃CN/apă timp de 2 minute) a găsit (M+1)=451. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,40 (br.s, 1H), 9,11 (dd, *J* = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,40 (dt, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,76 - 7,63 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 4H), 3,57 - 3,06 (m, 4H), 2,44 - 2,23 (m, 4H), 2,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,79 - 0,72 (m, 1H), 0,45 - 0,34 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H) ppm.

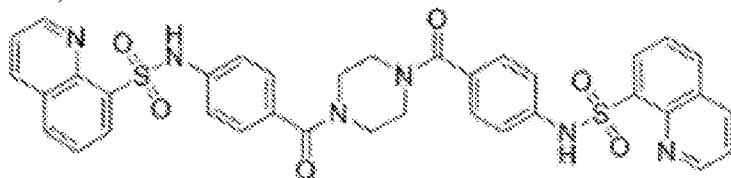
Două impurități sunt de asemenea identificate din această etapă de sinteză. Prima impuritate este compusul IM-1 (aproximativ 0,11% procent de suprafață pe baza HPLC reprezentative) cu următoarea structură:



Compusul IM-1 a fost generat din cauza prezenței N-metil piperazinei, o impuritate în compusul 2, și a fost transportat împreună pentru a reacționa cu compusul 5. LC-MS a găsit (M+1) = 411,2; (M-1) = 409,2.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,43 (brs, 1H) 9,13-9,12 (m, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,26 (d, 7=4,0 Hz, 1 H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,15-7,097,69 (m, 4H), 3,60-3,25 (brs, 4H), 2,21 (brs, 4H), 2,13 (s, 3H).

A doua impuritate este compusul IM-2 (aproximativ 0,07% procent de suprafață pe baza HPLC reprezentative) cu următoarea structură:



(Compusul IM-2)

Compusul IM-2 a fost din cauza prezenței piperazinei, o impuritate generată prin deprotejarea compusului 2. Reziduul de piperazină a fost transportat împreună pentru a reacționa cu două molecule ale compusului 5 pentru a da compusul IM-2. LC-MS găsită (M+1) = 707. ¹H RMN (400 MHz, CF₃COOD) δ 9,30-9,23 (m, 4H), 8,51 (s, 4H), 8,20-8,00 (m, 4H), 7,38-7,28 (m, 8H), 4,02-3,54 (m, 8H).

Experimente de solubilitate

Măsurătorile de solubilitate au fost făcute cu metoda gravimetrică în 20 de solvenți diferiți la două temperaturi (23°C și 50°C). Aproximativ 20-30 mg de formă A, a cărei sinteză este descrisă mai jos, au fost cântărite și 0,75 mL solvent a fost adăugat pentru a forma o suspensie. Suspensia a fost apoi agitată timp de două zile la temperatura specificată. Fiola a fost centrifugată și supernatantul a fost colectat pentru măsurarea solubilității prin metoda gravimetrică. Supernatantul saturat a fost transferat în fiole HPLC de 2 mL precântărite și cântărit din nou (fiolă + lichid). Fiola neacoperită a fost apoi lăsată pe o placă fierbinte la 50°C pentru ca solventul să se evapore încet peste noapte. Fiolele au fost apoi lăsate în cuptor la 50°C și sub vid pentru a îndepărta solventul rezidual, astfel încât a rămas numai solidul dizolvat. Fiola a fost apoi cântărită (fiolă + solid). Din aceste trei greutăți: fiolă, fiolă+lichid și fiolă+solid; s-au calculat greutatea solidului dizolvat și a solventului. Apoi utilizând densitatea solventului, s-a calculat solubilitatea ca mg solid/mL solvent. Datele despre solubilitate sunt rezumate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Solvent (rapoartele sunt volumetrice)	Solubilitate, mg solid/mL solvent	
	23 °C	50 °C
MeOH	393	>765
EtOH	0	1
IPA	0	2
Acetonă	1	6
MtBE	1	3
EtOAc	0	2
Acetonitril	4	6
Ciclohexan	1	1
MEK:apă (20:1)	0	2
Toluen:EtOH:apă (10:5:1)	nemiscibilă	nemiscibilă
Toluen:EtOH:apă (10:5:0,5)	1	4
Toluen	0	2
THF	2	26
IPAc	0	1
acetonă:apă (8:2)	5	16
THF:apă (8:2)	14	77
IPA:DMSO (8:2)	11	28
IPA:DMSO:apă (80:18:2)	1	6
IPA:DMSO:apă (70:25:5)	2	9

Solvent (rapoartele sunt volumetrice)	Solubilitate, mg solid/mL solvent	
	23 °C	50 °C
IPA:DMSO:apă (70:20:10)	1	8
DCM	2	N/A

Deoarece solubilitatea în metanol a fost semnificativ ridicată, măsurarea a fost extinsă la mai multe sisteme de solvenți amestecați cu metanol. Rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 2**. 20-30 mg de formă A au fost cântărite într-o fiolă de 2 mL și s-au adăugat 500 μ L sistem de solvent MeOH cum s-a evidențiat în tabel. Dacă s-a dizolvat, s-au adăugat mai multe solide pentru a forma suspensia. Suspensiile au fost apoi agitate timp de două zile. Fiolele au fost centrifugate și supernatantul a fost colectat pentru măsurarea solubilității prin metoda gravimetrică prin evaporare la 50°C. Analiza XRPD a fost efectuată pe solid după filtrarea suspensiilor.

Apa a avut un impact semnificativ asupra solubilității formei A. De exemplu în sistemul MeOH:apă (1:1), solubilitatea la temperatura camerei a fost 208 mg/mL, 118, 39 și 5 pentru 0% din vol, 1%, 2,5% și 5%, respectiv. Prin urmare, numai adăugarea a 5% din vol de apă a scăzut solubilitatea de 42 de ori. Au fost utilizate trei compoziții de solvent ca MeOH: Apă (99:1vol), (98:2) și (95:5). Aproximativ 25mg de formă A au fost cântărite într-o fiolă de 2 mL și s-au adăugat 6 volume de solvent, apoi s-a încălzit încet pentru a se dizolva. Pentru experimentul cu 5% apă, a fost efectuat un test suplimentar cu 8 vol de solvenți. Vezi **Tabelul 3**.

Tabelul 2

Solvent (rapoartele sunt volumetrice)	Solubilitate, mg solid/mL solvent	
	23 °C	50 °C
MeOH:apă (1:1)	7	27
MeOH:apă (8:2)	10	59
EtOAc:MeOH (1:1)	21	240
EtOAc:MeOH (9:1)	0	9
EtOAc:MeOH (1:9)	359	531
EtOH:MeOH (1:1)	2	11
EtOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	3	12
MeOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	5	26
MeOAc:MeOH (1:1)	208	340
MeOAc:MeOH (1:1) și 1_% din vol apă	118	236
MeOAc:MeOH (1:1) și 2,5_% din vol apă	39	143

Tabelul 3

Solvent	Solvent vol	Temperatură dizolvare, °C	la	Solubilitate, mg solid/mL solvent	Extra apă	Tipar XRPD
MeOH:apă (99:1)	6 vol	23		>167	N/A	B + extra
MeOH:apă (98:2)	6 vol	35		167	N/A	B
MeOH:apă (95:5)	6 vol	60		167	4 vol	A
MeOH:apă (95:5)	8 vol	50		125	4 vol	A

Din motive de comparație, solubilitatea compusului 1, adică, baza liberă necristalină, a fost de asemenea măsurată în două sisteme de solvenți pentru a vedea efectul apei. 2,5% din vol apă nu au avut nici un impact asupra solubilității compusului 1. Vezi **Tabelul 4**.

Tabelul 4

Solvent	Solubilitate, mg solid/mL solvent	
	23°C	50°C
MeOAc:MeOH (1:1)	15	34
MeOAc:MeOH (1:1) și 2,5_% din vol apă	15	36

Experimente de selecție**1. Suspensii pe termen scurt**

- 5 Solidele din suspensia din experimentele de măsurare a solubilității au fost colectate pentru analiza XRPD, prezentate în **Tabelul 5**. Tiparul A a rămas nemodificat în majoritatea sistemelor de solvenți în decursul a două zile de suspensie. În unele cazuri, și-a pierdut cristalinitatea, ceea ce arată că o agitare pe o perioadă mai lungă ar fi posibil să modifice forma. Au fost observate trei noi tipare: tiparul B în EtOH la RT și 50°C; tiparul A + C în IPA la RT; tiparul D în IPA și acetonitril la 50°C. Tiparul D +
- 10 baza liberă cristalină în IPA: DMSO (8:2) la 50°C.

- În plus, 2 zile de suspensie au fost efectuate în amestecuri de solvenți de metanol și rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 6**. Unde a fost prezent cel puțin 2,5% din vol apă, tiparul A a rămas nemodificat. Când numai 1% apă a fost prezentă, tiparul A și-a pierdut cristalinitatea la 50°C în timp ce a rămas nemodificat la temperatura camerei în timpul celor două zile de suspensie. În amestecurile anhidre
- 15 unde a existat o cantitate substanțială de metanol, tiparul A nu a fost stabil.

Tabelul 5

Solvent	Tiparul XRPD după 2 zile de suspensie	
	23°C	50°C
MeOH	A	Cristalin A scăzut
EtOH	B	B
IPA	A+C	D
Acetonă	A	A (Extra maxim la ~5,8)
MtBE	A	A
EtOAc	A	A
Acetonitril	A	D
Ciclohexan	A	A
MEK:apă (20:1)	A	A
Toluen:EtOH:apă (10:5:0,5)	A	A
Toluen	A	A
THF	A	A
IPAc	A	A
acetonă:apă (8:2)	A	A
THF:apă (8:2)	A	A
IPA:DMSO (8:2)	A	D + bază liberă cristalină
IPA:DMSO:apă (80:18:12)	A	A
IPA:DMSO:apă (70:25:5)	A	A
IPA:DMSO:apă (70:20:10)	A	A
DCM	A	N/A

Tabelul 6

Solvent	Tiparul XPRD după suspensie	
	RT	50°C
MeOH:apă (1:1)	A	A
MeOH:apă (8:2)	A	A
EtOAc:MeOH (1:1)	B	D
EtOAc:MeOH (9:1)	A	A
EtOAc:MeOH (1:9)	A	Cristalin A scăzut
EtOH:MeOH (1:1)	B	B
EtOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	A	A
MeOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	A	A
MeOAc:MeOH (1:1)	A	Cristalin A mai scăzut
MeOAc:MeOH (1:1) și 1% din vol apă	A	Cristalin A mai scăzut
MeOAc:MeOH (1:1) și 2,5% din vol apă	A	A

2. Experimente cu suspensii de bază liberă cristalină

5 Compusul 1, adică, baza liberă cristalină, a fost de asemenea suspendat în câteva sisteme de solvenți în care sarea hemisulfat a prezentat diferite tipare XRPD din motive de comparație. Baza liberă a rămas nemodificată după două zile de suspensie. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7

Solvent	Tipar XPRD după suspensie	
	23°C	50°C
MeOAc:MeOH (1:1)	FB-A	FB-A
MeOAc:MeOH (1:1) și 2,5 % din vol apă	FB-A	FB-A
EtOH	Neefectuată	FB-A
ACN	Neefectuată	FB-A
IPA:apă(8:2)	Neefectuată	FB-A
FB-A se referă la forma de bază liberă cristalină a compusului 1		

3. Experimente de generarea amorfelor

10 Liofilizarea în ACN: apă (2:1 vol) a fost efectuată pentru a genera material amorf. Aproximativ 250 mg de formă A au fost cântărite într-o fiolă de 20 mL și s-au adăugat 6 mL de amestec de solvent, apoi amestecul a fost încălzit la 40°C și menținut timp de 0,5 ore, apoi a fost pus în congelator (-20°C). O parte din amestecul congelat (aproximativ jumătate) a fost scos pe un filtru înainte de a fi topit pentru analiză. O altă jumătate a fost topită, apoi s-au adăugat 1 mL ACN: apă (2:1 vol) și 1 mL apă, și a fost pusă din nou în congelator. În final acest amestec a fost pus în liofilizator peste noapte. Analiza XRPD a fost efectuată pe solidele rezultate. Vezi Tabelul 8.

Tabelul 8

Solvent	Tipar XRPD	Metodă
6 mL ACN:apă (2:1)	Forma E (umedă, filtru și XRD imediat, 57-1-umedă)	Filtru
	Forma F (cuptor cu vid uscat, 57-1-uscată)	
	Forma E convertită la forma A când turta umedă a formei E a fost lăsată în fiolă peste noapte	
1 mL ACN:apă (2:1) + 2mL apă	Forma A	Liofilizare

Pe baza rezultatului cristalizării evaporative, material amorf a fost observat pentru mostra din THF. Acest experiment a fost repetat, dar în schimb a fost observat tiparul D. Vezi Tabelul 9.

Tabelul 9

Solvent	Solvent vol, μ L	Tipar XRPD
THF	13380	Forma D

Cristalizarea evaporativă în solvent MeOH a generat material amorf. Acest experiment a fost repetat la 55°C prin adăugarea a 1,5 vol metanol pentru a dizolva forma A. Apoi soluția a fost pusă într-un cuptor cu vid la 50°C peste noapte. XRPD a arătat că solidul rezultat a fost amorf. TGA/DSC a prezentat de asemenea un eveniment endotermic mic însoțit de o pierdere graduală în greutate de 2,7%. Vezi Tabelul 10.

Tabelul 10

Solvent	Solvent vol, μ L	Tipar XRPD
MeOH	70	amorf

A fost găsită o metodă pentru a forma forma amorfă de bază liberă a compusului 1 și este descrisă după cum urmează.

Aproximativ 4 mL de acetonitril au fost combinați cu 2 mL de apă. Într-o fiolă cu scintilație de 20 mL, excesul de solid al compusului 1 a fost suspendat în amestec de solvenți, astfel încât solidele nu au fost complet dizolvate. Fiola cu scintilație a fost acoperită și sistemul a fost plasat într-o baie de sonicare la temperatura camerei timp de 10 - 15 minute. Suspensia a fost filtrată printr-o seringă cu filtru de 0,45 μ m într-un balon cu fund rotund de 100 mL pentru a obține o soluție clară. Soluția a fost congelată utilizând o baie cu gheață uscată/acetonă și soluția congelată a fost plasată într-un liofilizator timp de cel puțin 18 ore pentru a obține forma amorfă a compusului 1. XRPD a formei amorfă obținute este prezentat în Fig. 23. Termogramele TGA și DSC pentru baza liberă amorfă a compusului 1 sunt prezentate în FIG. 24.

4. Cristalizare evaporativă

Aproximativ 0,3 mL până la 0,5 mL de soluție saturată de formă A în diferite sisteme de solvenți au fost evaporate la sec și s-a efectuat analiza XRPD unde a fost posibil. Evaporarea a fost făcută la 50°C și la presiune atmosferică (Tabelul 11). Solidul a fost foarte mic în multe cazuri din cauza solubilității scăzute. Tiparul XRPD a rămas tiparul A pentru mostrele în MeOH la RT, acetonă:apă (8:2) la RT și 50°C; baza liberă cristalină scăzută a fost observată în ACN la RT și 50°C; amorfă a fost generată în MeOH la 50°C și în THF la 50°C.

Tabelul 11

Solvent	Tipar XRPD prin cristalizare evaporativă	
	Suspendat la 23°C	Suspendat la 50°C
MeOH	Forma A	amorfă
EtOH	puțin solid	puțin solid
IPA	puțin solid	puțin solid
Acetonă	puțin solid	puțin solid
MeBE	puțin solid	puțin solid
EtOAc	puțin solid	puțin solid
ACN	Bază liberă cristalină scăzută	Bază liberă cristalină scăzută
Ciclohexan	puțin solid	puțin solid
MEK:apă(20:1)	puțin solid	puțin solid
Toluen:EtOH:apă(10:5:1)	puțin solid	puțin solid
Toluen	puțin solid	puțin solid
THF	puțin solid	amorf
IPAc	puțin solid	puțin solid
Acetonă:apă(8:2)	Forma A	Forma A
THF:apă(8:2)	puțin solid	Formă cristalină A scăzută

Solvent	Tipar XRPD prin cristalizare evaporativă	
	Suspendat la 23°C	Suspendat la 50°C
IPA:DMSO(8:2)	puțin solid	puțin solid
IPA:DMSO:apă(80:18:12)	puțin solid	puțin solid
IPA:DMSO:apă(70:25:5)	puțin solid	puțin solid
IPA:DMSO:apă(70:20:10)	puțin solid	puțin solid
DCM	puțin solid	N/A

Cristalizarea evaporativă a fost efectuată în sistemul de solvenți MeOH după măsurarea solubilității. Rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 12**. Solidul a fost foarte mic în unele cazuri din cauza solubilității scăzute. Tiparul XRPD a rămas tiparul A pentru mostrele în MeOH:apă (1:1) la 50°C, MeOH:apă (8:2) la RT și 50°C, și EtOAc:MeOH:apă (1:1:0,05) la 50°C; tiparul B a fost găsit în EtOH:MeOH (1:1) la 50°C; tiparul F a fost observat în MeOAc:MeOH (1:1:0,05) la 50°C; amorfă a fost generată în EtOAc:MeOH (1:1) la 50°C și MeOAc:MeOH(1:9) la RT și 50°C.

Tabelul 12

Solvent	Tipar XRPD prin cristalizare evaporativă	
	Suspendat la 23°C	Suspendat la 50°C
MeOH:Apă (1:1)	puțin solid	Forma A
MeOH:apă (8:2)	Forma A	Forma A
EtOAc:MeOH (1:1)	puțin solid	Amorf
EtOAc:MeOH (9:1)	puțin solid	puțin solid
EtOAc:MeOH (1:9)	Amorf	Amorf
EtOH:MeOH (1:1)	puțin solid	Forma B
EtOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	puțin solid	Forma A
MeOAc:MeOH (1:1) și 5% din vol apă	puțin solid	Forma F

5. Cristalizare prin răcire lentă și rapidă

Experimentele de răcire lentă și rapidă au fost efectuate pentru a studia comportamentul polimorfic al formei A. În experimentele de răcire lentă, aproximativ 20-35 mg de formă A au fost dizolvate la 55°C în diferite sisteme de solvenți și apoi răcite la RT (23°C) timp de 5 ore, și dacă nu a fost observată nici o precipitare, mostrele au fost răcite la 5°C timp de o oră. În experimentele de răcire rapidă, soluții ale formei A la 55°C au fost răcite repede până la 0°C prin plasarea fiolei într-o baie de apă cu gheață și dacă nu a avut loc nici o precipitare, mostrele au fost plasate într-un congelator la -20°C fără amestecare pentru a fi răcite în continuare.

În ambele experimente de răcire, rapidă și lentă, nu s-a observat nici o precipitare în IPA: DMSO (7:3) și în IPA:DMSO: apă (65:30:5). Forma A nu se dizolvă în 77 volume MeOH: EtOH (3:7). Suspensia din MeOH: EtOH (3:7) a fost filtrată și analizată, ceea ce a prezentat conversia la tiparul B. În experimentul de răcire rapidă, s-au obținut două noi tipare: tiparul G în acetonă: apă (8:2) și tiparul H în MeOH:EtOAc (1:1). În experimentul de răcire lentă, tiparul solid rezultat a fost tiparul A în acetonă: apă (8:2), și tiparul B în MeOH:EtOAc (1:1). Vezi **Tabelul 13**.

Tabelul 13

Solvent	Solvent vol	Tipar XRPD prin cristalizare prin răcire	
		Rapidă	Lentă
Acetonă:apă (8:2)	72	Forma G	Forma A
IPA:DMSO (7:3)	14	Neprecipitat	Neprecipitat
MeOH:EtOAc (1:1)	17	Forma H	Forma B
IPA:DMSO:apă (65:30:5)	196	Neprecipitat	Neprecipitat
MeOH:EtOH (3:7)	77	Nedizolvată	Nedizolvată (suspensia a fost tiparul B)

6. Cristalizare antisolvent

Experimentele antisolvent au fost efectuate pentru a studia suplimentar comportamentul polimorfic al formei A. În experimentele antisolvent directe, antisolventul a fost adăugat la o soluție de 20-25 mg de formă A dizolvată în 3 volume MeOH cu incremente de 25 μ L în fiecare moment. În experimentele de adiție inversă, soluția a fost adăugată până la 6 volume antisolvent o dată. Experimentele au fost efectuate la RT. Rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 14**. Numai în sistemul MeOH/EtOH solidele au fost generate în decursul experimentelor.

Tabelul 14

Solvent (3vol)	Antisolvent (6vol)	Cristalizare antisolvent		Tipar XRPD	
		Directă	Inversă	Direct	Invers
MeOH	EtOAc	Precipitat și dizolvat rapid (nici un solid)	Precipitat și dizolvat rapid (nici un solid)	N/A	N/A
MeOH	IPAc	Suspensie precipitată și subțire, puțin solidă după filtrare	Precipitat și gumat	N/A	N/A
MeOH	Acetonă	Neprecipitat	Neprecipitat	N/A	N/A
MeOH	Etanol	Precipitat	Gumat	Forma B	Forma B cristalină scăzută
MeOH	Apă	Neprecipitat	Neprecipitat	N/A	N/A

7. Experiment de măcinare cu picături de solvent a tiparului A de sare

Experimentele de măcinare cu picături de solvent au fost efectuate pentru a evalua comportamentul polimorfic al formei A. Aproximativ 25 mg de formă A au fost cântărite în capsula morii cu bile, apoi s-au adăugat 25 μ L de solvent. Solidul a fost măcinat de trei ori, câte 30 s de fiecare dată. Solidul a fost răzuit de pe peretele capsulei de fiecare dată pentru a preveni efectul de turtă. În afară de aceasta, măcinarea uscată a formei A fără solvent a fost concepută ca referință. XRPD a arătat că solidele rezultate au rămas nemodificate după procesul de măcinare cu picături de solvent cu excepția mostrei de măcinare uscate, care a condus la o cristalinitate scăzută a formei A, aproape amorfă. Vezi **Tabelul 15**.

Tabelul 15

Solvent	Solvent vol, μ L	Tipar XRPD
MeOH:apă (95:5)	25	Forma A
Acetonă:apă (8:2)	25	Forma A
MeOH:MeOAc (1:1)	25	Forma A
IPAc	25	Formă cristalină A scăzută
Anisol	25	Forma A
Solid uscat	fără solvent	Aproape amorfă

8. Formarea sării hemisulfat

Formarea sării a fost efectuată prin suspendarea compusului 1, adică, baza liberă necristalină în diferiți solvenți urmată de adăugarea de soluție de acid sulfuric în EtOAc. Mai întâi, a fost preparată o soluție de acid sulfuric în EtOAc (concentrație aproximativ 24% din masă). Apoi 25 până la 30 mg de baza liberă necristalină a compusului 1 au fost cântărite într-o fiolă de 2 mL, urmate de adăugarea a 15 vol de solvent. S-a adăugat apoi numărul dorit de echivalenți de acid sulfuric. Suspensiile au fost încălzite la 45°C și menținute timp de 1 oră și apoi răcite la RT timp de 2 ore, apoi menținute peste noapte. Suspensia a fost filtrată și apoi analizată prin XRPD. Rezultatele sunt prezentate în **Tabelul 16**.

Tabelul 16

Solvent	Observație		Tipar XRPD	
	0,5 echiv. acid sulfuric	1,0 echiv. acid sulfuric	0,5 echiv. acid sulfuric	1,0 echiv. acid sulfuric
IPA	suspensie subțire și ușor gumoasă	suspensie subțire și ușor gumoasă	FB-A cu cristalinitate scăzută	FB-A cu cristalinitate scăzută
Acetonitril	suspensie subțire și ușor gumoasă	soluție la suspensie	Forma A cu cristalinitate scăzută	Forma D
MeOAc:MeOH (1:1)	Soluție*	Soluție*	Amorfă	Amorfă
EtOAc:MeOH (1:1)	Soluție*	Soluție*	Amorfă	Amorfă
MeOAc:MeOH (1:1); 5% apă	Soluție*	Soluție*	Forma A cu cristalinitate scăzută	Amorfă
EtOAc:MeOH (1:1); 5% apă	soluție la suspensie	Soluție*	Forma A	Amorfă
MeOAc:MeOH (1:1); 10% apă	Soluție*	Soluție*	Forma A	Amorfă
Acetonă	Suspensie	suspensie subțire și ușor gumoasă	FB-A cu cristalinitate scăzută	Forma D
THF	Suspensie	Suspensie	FB-A cu cristalinitate scăzută	FB-A cu cristalinitate scăzută
Etanol	Suspensie	soluție la suspensie	Forma I	Forma D
IPAc	suspensie subțire și ușor gumoasă	suspensie subțire și ușor gumoasă	FB-A	FB-A cu cristalinitate scăzută
MeOAc:MeOH (1:1); 1% apă	Soluție*	Soluție*	FB-A cu cristalinitate scăzută	Amorfă
* Nici o precipitare după 3-4 ore de agitare, apoi solventul a fost evaporat. FB-A se referă la forma de bază liberă cristalină a compusului 1				

- 5 Hemisulfatul s-a format de asemenea în amestec MeOAc: MeOH (1:1) cu și fără apă. O soluție de acid sulfuric în apă de 43% din masă (densitate: 1,3072 g/mL) a fost preparată și utilizată pentru formarea hemisării. Vezi Tabelul 17.

Tabelul 17- Formarea sării în sistemul de solvenți MeOAc: MeOH cu 0,52 echiv. soluție de acid sulfuric în apă (40 până la 50% din masă)

Acid sulfuric, echiv.	Soluție de acid sulfuric în apă, μ L	Solvent, μ L	Descriere experiment	Tipar XPRD solid umed
0,52	19,4	578,4	S-au adăugat 6 volume MeOAc:MeOH (1:1) la RT; s-au adăugat 0,52 echiv. acid; s-a obținut soluția cu unele specii de solide	Forma J
			S-a adăugat tiparul A ca sămânță.	
			S-a adăugat tiparul B ca sămânță	
			S-a menținut 1 oră. A devenit gros. S-a eșantionat pentru XRPD.	
			S-a încălzit la 50°C.	

Acid sulfuric, echiv.	Soluție de acid sulfuric în apă, μL	Solvent, μL	Descriere experiment	Tipar XRPD solid umed
0,52	18,6	555	S-au adăugat 6 volume MeOAc:MeOH (1:1) la RT.	Forma A
			S-au adăugat 0,52 echiv. acid; s-a obținut soluția cu unele specii de solide.	
			S-au adăugat 0,4 vol apă în picătură.	
			S-a menținut 2 ore. A devenit gros. S-a filtrat pentru XRPD.	
0,52	19,8	591	S-au adăugat 6 volume MeOAc:MeOH (1:1) la RT.	Forma A
			S-a încălzit la 45°C.	
			S-au adăugat 0,52 echiv. acid; s-a obținut soluția cu unele specii de solide.	
			S-au adăugat 0,4 vol apă în picătură.	
			S-a menținut timp de 30 minute și s-a răcit la RT timp de 1 oră.	
			S-a menținut 1 oră. A devenit gros. S-a filtrat pentru XRPD.	
0,52	18,6	555,6	S-au adăugat 6 volume MeOAc:MeOH (1:1) la RT	Forma A
			S-au adăugat 0,52 echiv. acid; s-a obținut soluția cu unele specii de solide.	
			S-a adăugat 1 vol apă în 2 ore.	
			S-a menținut 1 oră. A devenit gros. S-a filtrat pentru XRPD.	

- Formarea sării hemisulfat a fost de asemenea efectuată prin suspendarea compusului 1 în metanol urmată de adăugarea de soluție de acid sulfuric în apă (43% din masă apoasă). Aproximativ 100 mg de compus 1, baza liberă necristalină, au fost cântărite într-o fiolă de 4 mL, urmate de adăugarea a 6 vol solvent. S-au adăugat apoi 0,52 echivalenți de soluție de acid sulfuric în apă (concentrație de aproximativ 43% din masă) care au condus la dizolvarea completă la temperatura camerei. Pentru experimentul 1, s-a adăugat mai întâi în picătură un volum de apă, s-a adăugat o cantitate mică de tipar A ca semințe, apoi s-au adăugat 5 volume apă într-o oră; pentru experimentul 2, nu s-a adăugat deloc apă, ambele tipare A și B au fost adăugate ca semințe; pentru experimentul 3, s-au adăugat șase volume apă în 2 ore, fără semințe. Toate fiolele au fost agitate peste noapte (O/N). Suspensia a fost filtrată și apoi analizată prin XRPD. Randamentul a fost de aproximativ 80% pentru experimentul cu adăugarea de apă și aproximativ 60% pentru experimentul fără adăugarea de apă, conform cu **Tabelul 18**.

Tabelul 18

Solvent	Solvent vol, μL	Acid sulfuric în apă μL	Apă adăugată μL	Compoziție finală	Semințe adăugate	Tipar XRPD	Randament
MeOH	572	19,2	595	MeOH:apă (50:50)	Forma A	Forma A	84%
MeOH	552	18,4	fără apă	MeOH:apă (98,5:1,5)	Forma A+B	Forma B	63%
MeOH	577	19,4	600	MeOH:apă (50:50)	Fără	Forma A	82%

Solvent	Solvent vol, μL	Acid sulfuric în apă μL	Apă adăugată μL	Compoziție finală	Semințe adăugate	Tipar XRPD	Randament
					semințe		

Formarea sării hemisulfat a fost de asemenea efectuată în metanol: apă (95:5) prin utilizarea bazei libere și a acidului sulfuric. Aproximativ 150 mg de compus 1 au fost cântărite într-o fiolă de 4 mL și s-au adăugat 8 volume de solvent. Amestecul a fost agitat la 500 rpm și apoi s-au adăugat 0,52 echiv. soluție de acid sulfuric în apă (concentrație aproximativă de 43% din masă). Acest amestec a fost încălzit la 45°C ceea ce a condus la dizolvarea completă urmată de adăugarea a 0,5 volum apă, apoi a fost răcit la RT și menținut O/N. Acest lucru a condus la o suspensie fluidă. S-au adăugat apoi 3,5 vol apă și s-a filtrat. Analiza XRPD a prezentat tiparul A. Randamentul a fost de aproximativ 84%, în conformitate cu Tabelul 19.

Tabelul 19

Solvent	Solvent μL	Acid sulfuric în apă μL	Temperatură (încălzit la), °C	Compoziție finală	Tipar XRPD	Randament
MeOH:apă (95:5)	1200	30,2	45	MeOH:apă (63:37)	Forma A	84%

Un experiment extins pentru forma A a fost efectuat după cum urmează.

Aproximativ 1,0253 g de compus 1 au fost adăugate la un flacon de 100 mL. S-au adăugat apoi 8 vol solvent MeOH:apă (95:5 vol) (8,2 mL) și amestecul a fost agitat la 300 rpm utilizând un rotor de turbină cu lamă cu 4 pași (4-PBT) cu diametrul de 3,5 cm. S-au adăugat manual 0,52 echiv. acid sulfuric în apă (~43% din masă) (206 μL) și amestecul a fost încălzit de la 23°C până la 45°C timp de 10 min, ceea ce a condus la dizolvarea completă. S-au adăugat 0,5 vol apă (0,512 mL) și soluția a fost menținută timp de 10 minute, răcită la 23°C timp de 1 oră și menținută în timp ce a fost agitată peste noapte. Nu a fost observată nici o precipitare. S-au adăugat apoi 4 vol apă timp de 1 oră și soluția a rămas clară prin adăugarea apei la temperatura camerei. Precipitarea a început la scurt timp (15-30 minute) după terminarea apei. O mostră a fost analizată prin XRPD care a prezentat tiparul A. Amestecul a fost apoi răcit până la 15°C într-o oră, menținut timp de 3 ore în timp ce a fost agitat, și apoi filtrat și spălat cu 2 vol MeOH:apă(1:1). XRPD al turtei umede a prezentat tiparul A. Produsul a fost uscat peste noapte într-un cuptor cu vid la 50°C. Se obțin 1,1143 g sare de tipar A prin XRPD. Metanolul rezidual a fost de 0,18% din masă prin RMN. PH-ul filtratului a fost măsurat utilizând un pH-metru și a prezentat o valoare de 2,63.

9. Extinderea sării hemisulfat

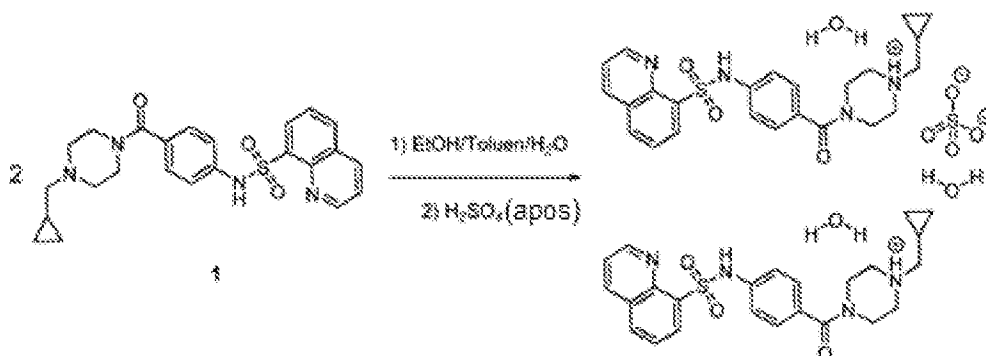
Sarea hemisulfat a fost produsă la scara de 2 grame cum s-a detaliat mai jos. Solidul rezultat a fost forma de sare hemisulfat. Randamentul a fost de aproximativ 88%.

Aproximativ 1,9581 g de compus 1 au fost adăugate la un flacon de 100 mL. S-au adăugat 8 vol solvent MeOH:apă (95:5 vol) (15,9 mL) și amestecul a fost agitat la 300 rpm utilizând un rotor 4-PBT cu diametrul de 3,5 cm. S-au adăugat manual 0,52 echiv. de acid sulfuric în apă (~43% din masă) (399 μL). Amestecul a fost încălzit de la 23°C până la 45°C timp de 10 min ceea ce a condus la dizolvarea completă. S-au adăugat 0,5 vol apă (0,993 mL), și soluția a fost menținută timp de 10 minute și răcită până la 23°C timp de 1 oră. S-au adăugat 4 vol apă într-o oră și nucleația a fost observată după aproximativ 45 minute de menținere în timp ce s-a agitat. Amestecul a fost răcit la 15°C într-o oră, menținut timp de aproximativ 30 minute în timp ce s-a agitat, și filtrat și spălat cu 2 vol MeOH:apă (1:1). XRPD al turtei umede a prezentat tiparul A. Produsul a fost uscat peste noapte într-un cuptor cu vid la 50°C. Acest lucru a dat 2,04 g (88%) tipar A de sare prin XRPD. Metanolul rezidual a fost 0,16% din masă prin RMN.

10. Procedură de extindere optimizată a sării hemisulfat a formei A cristaline

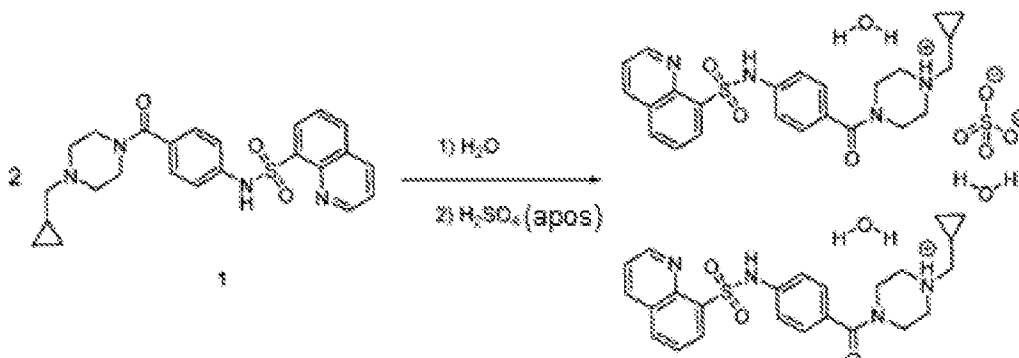
O preparare optimizată a formei A ca sare seschihidrat hemisulfat cu și fără înșămânțare este prevăzută mai jos.

Preparare de trihidrat sulfat de 1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(chinolin-8-sulfonamido)benzoil)piperazin-1-iu (Forma A) cu înșămânțare



La un reactor de 2 L sub N_2 s-au încărcat N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă (5) (111,0 g, 246,4 mmol), și un solvent de proces preamestecat de etanol (638,6 g), toluen (266,1 g) și apă (159,6 g). Suspensia a fost agitată și încălzită peste 60°C pentru a dizolva solidele, și apoi soluția rezultată a fost răcită la 50°C . La soluție s-a adăugat o soluție apoasă de H_2SO_4 (2,4 M, 14,1 mL, 33,8 mmol), urmată de trihidrat sulfat de 1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(chinolin-8-sulfonamido) benzoil)piperazin-1-iiu (6) (1,1 g, 2,1 mmol). După 1 oră de agitare, la suspensie s-a adăugat o soluție apoasă de H_2SO_4 (2,4 M, 42,3 mL, 101,5 mmol) timp de 5 ore. Suspensia a fost răcită la 22°C și agitată timp de 8 ore. Solidele au fost filtrate la 22°C , spălate cu solvent de proces proaspăt (2×175 g) și uscate pentru a da produsul (121,6 g) în randament izolat de 94%. LC-MS (Coloană C18 eluând 90-10 CH_3CN /apă timp de 2 minute) a găsit $(M+1) = 451$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 9,11 (dd, $J = 4,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,79 - 7,60 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,44 (d, $J = 8,9$ Hz, 5H), 3,03 - 2,50 (m, 6H), 0,88 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 0,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,17 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H).

Preparare de trihidrat sulfat de 1-(ciclopropilmetil)-4-(4-(chinolin-8-sulfonamido) benzoil)piperazin-1-iiu (forma A) fără însămânțare



La un reactor de 50 L s-au încărcat N-(4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil)fenil)chinolin-8-sulfonamidă (5) (1,20 kg, 2,66 mol) și apă (23,23 L) la 28°C . În timp ce s-a agitat suspensia, o soluție apoasă de H_2SO_4 (1,0 M, 261 g) a fost adăugată în picătură timp de 2 ore. Reacția a fost agitată la $25 - 30^\circ\text{C}$ timp de 24 ore. Solidele au fost filtrate și uscate sub vid sub 30°C timp de 96 ore pentru a da produsul (1,26 kg) în randament izolat de 90%.

11. Reproducerea și prepararea de diferite tipare

Tiparele observate în timpul experimentelor anterioare au fost reproduse pentru caracterizare. Tiparele B, D, E, F au fost reproductibile. Tiparul G a fost reprodus la cristalină mai scăzută. Tiparul I a fost reprodus, deși, i-au lipsit câteva maxime, în conformitate cu Tabelul 20.

Tabelul 20

Tipar țintă	Tipar actual	Solvent	Metodă	Descriere
Forma B	Forma B	EtOH	suspensie la RT	Menține metanolul sau etanolul. După uscare își pierde cristalinitatea
Forma C+A	Forma A	IPA	suspensie la RT	Tiparul C nu a fost reproductibil deoarece ar putea fi prea instabil și s-

Tipar țintă	Tipar actual	Solvent	Metodă	Descriere
				ar putea transforma în tiparul A
Forma D	Forma A+D	ACN	suspensie la 50°C	Tiparul D este anhidru
Forma B	Forma B	EtOH:MeOH (3:7)	Suspensie la 55°C	S-a obținut tiparul B
Forma E	Forma E	ACN:apă (2:1)	Cristalizare cu răcire la -20°C	Randament foarte scăzut (5%). Instabil după uscare și se transformă în F
Forma F	Forma F	N/A	Obținut prin uscarea tiparului E la 50°C și vidând	Aproximativ 8% din masa pierdere în TGA care ar trebui să fie pe bază de apă la RMN
Forma G	Forma G cristalină scăzută	ACN:apă (8:2)	Cristalizare cu răcire rapidă & -20°C	Aproximativ 5% din masă pierdere în TGA care ar trebui să fie pe bază de apă la RMN
Forma H	Solid aproape amorf. Majoritatea maximelor lipsesc	MeOH:EtOAc (1:1)	Cristalizare cu răcire rapidă & -20°C	Posibil solvat cristalin foarte scăzut
Forma B	Forma B	MeOH:apă (99:1)	Dizolvat la RT și înșământat cu tiparele A și B	S-a obținut tiparul B.
Forma I	Forma I – îi lipsesc maxime câteva	EtOH	Formează sare cu baza liberă și acidul sulfuric în EtOAc	Conținut de 8,5% din masă EtOH. Posibil solvat
Forma D	Forma D	ACN	Formează sare cu baza liberă și acidul sulfuric în EtOAc	Tiparul D este anhidru

Forma B

Forma B poate fi preparată prin suspendarea formei A în aproximativ 10 volume etanol la temperatura camerei pentru un număr de zile până când se obține forma B. Forma B este de obicei uscată. Uscarea se face la 50°C sub vid. Alte metode de formare a formei B sunt descrise mai sus, de exemplu, în Tabelele 5, 6, 12-14, 18, și 20.

Forma C

Forma C este formată ca amestec cu forma A după suspendarea formei A în IPA timp de 2 zile la aproximativ 23°C. Vezi de exemplu, Tabelul 5. Maximele XRPD pentru forma C sunt obținute scăzându-le din maximele formei A.

Forma D

Forma D este formată prin adăugarea a 15 vol acetonitril și apoi a 0,52 echiv. acid sulfuric la compusul 1 și încălzind amestecul până la 50°C. Amestecul este apoi menținut la 50°C timp de 30 minute și răcit la RT. Produsul rezultat, forma D, este apoi filtrat și uscat. Într-o alternativă, forma A poate fi suspendată în IPA sau acetonitril la mai mult de 50°C timp de cel puțin 2 zile pentru a se transforma în forma D. Cea din urmă metodă nu a fost atât de robustă ca prima procedură în care este utilizată baza liberă. Metode suplimentare sunt descrise mai sus, de exemplu, în Tabelele 5, 6, 9, 16, și 20.

Forma E

Forma E poate fi preparată prin adăugarea a 24 volume acetonitril: apă (2:1) la forma A și încălzind amestecul până la 50°C pentru a dizolva materialul. Soluția este apoi răcită la -20°C și lăsată peste noapte. Produsul rezultat, forma E, este apoi filtrat. Vezi de exemplu, Tabelul 8 și 20.

Forma F

Forma F poate fi preparată prin uscarea formei E la 50°C sub vid. Vezi de exemplu, Tabelul 20. Metode suplimentare sunt descrise mai sus, de exemplu, în Tabelele 8 și 12.

Forma G

Forma G poate fi preparată prin adăugarea a 72 volume acetonitril: apă (8:2) la forma A și apoi încălzind amestecul până la 50°C pentru a dizolva solidele. Soluția este apoi răcită rapid la -20°C și lăsată peste noapte pentru a produce forma G. Vezi de exemplu, Tabelul 20. Metode suplimentare sunt descrise mai sus, de exemplu, în Tabelul 13.

Forma H

Forma H poate fi preparată prin dizolvarea formei A în 40 volume MeOH:EtOAc (1:1) la 50°C, și apoi plasarea soluției în gheață pentru a răci soluția și apoi răcind soluția la -20°C. Precipitatul rezultat, forma H, este apoi filtrat și analizat ca turtă umedă. Vezi de exemplu, Tabelul 20. Reproducerea tiparului H a condus la un solid asemănător amorf care nu are maximele formei H. Metode suplimentare sunt descrise mai sus, de exemplu, în Tabelul 13.

Forma I

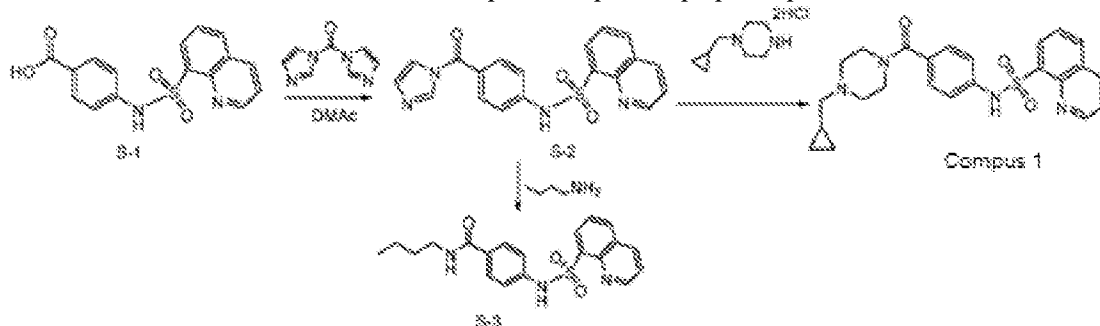
Forma I este un posibil solvat care poate fi preparat prin adăugarea a 15 volume de etanol la compusul 1 și încălzirea amestecului până la 45°C pentru a obține o suspensie. Se adaugă apoi 0,52 echiv. acid sulfuric în EtOAc și amestecul este ținut timp de 1 oră apoi răcit la temperatura camerei în 2 ore, menținut timp de 1 oră și filtrat. Produsul, forma I, este apoi uscat la 50°C și vid. Vezi de exemplu, Tabelele 16 și 20.

Forma J

Forma J poate fi formată prin adăugarea compusului 1 și a 6 volume MeOAc: MeOH (1:1) la temperatura camerei. Se adaugă apoi 0,52 echiv. de acid sulfuric diluat până la 43% din masă în apă. Suspensia este apoi încălzită la 60°C pentru a dizolva amestecul, și soluția este răcită la RT și filtrată. Forma J a fost obținută ca turtă umedă, care se transformă în forma A după uscare. Vezi de exemplu, Tabelul 17.

Forma de bază liberă cristalină a compusului 1

Forma de bază liberă cristalină a compusului 1 poate fi preparată prin următoarea metodă.



14,8 kg S-1 și 120 kg DMAc sunt încărcate într-un balon cu fund rotund sub protecție de N₂ și reacția este agitată la 30°C sub protecție de N₂ timp de 40min, pentru a obține o soluție galbenă clară. Se adaugă 7,5 kg CDI (1,02 echiv.) și reacția este agitată la 30°C timp de 2,5 ore sub protecție de N₂. S-au adăugat 0,6 kg de CDI (0,08 echiv.) la 30°C și amestecul a fost agitat la 30°C timp de 2 ore sub protecție de N₂. Reacția a fost testată din nou pentru consumul de material. S-au încărcat 11,0 kg (1,14 echiv.) de clorură de 1-(ciclopropilmetil)piperazină în balonul cu fund rotund la 30°C și reacția a fost agitată sub protecție de N₂ timp de 6 ore (soluție clară). S-a adăugat 7,5 X H₂O în picătură timp de 2 ore, s-au format unele solide și reacția a fost agitată timp de 1 oră la 30°C. S-a adăugat 16,8 X H₂O timp de 2,5 ore și reacția a fost agitată timp de 2,5 ore. S-au adăugat 3,8 kg (0,25 X) NaOH (30%, g/g, 0,6 echiv.) și reacția a fost agitată timp de 3 ore la 30°C. Reacția a fost filtrată și turtă umedă a fost clătită cu H₂O/DMAc=44 kg/15 kg. S-au obținut 23,35 kg de turtă umedă (KF: 4%). Mostra a fost recrystalizată prin adăugarea a 10,0 X DMAc și agitată timp de 1 oră la 70°C, soluție clară; s-au adăugat 4,7 X H₂O timp de 2 ore la 70°C și reacția a fost agitată 2 ore la 70°C; s-au adăugat 12,8 X H₂O în picătură timp de 3 ore și s-a agitat timp de 2 ore la 70°C; reacția a fost ajustată până la 30°C timp de 5 ore și agitată timp de 2 ore la 30°C; reacția a fost filtrată și turtă umedă a fost clătită cu DMAc/H₂O=15 kg/29 kg și 150 kg H₂O. S-au obținut 19,2 kg de turtă umedă. Materialul a fost recrystalizat din nou după cum urmează. La turtă umedă s-au adăugat 10,0 X DMAc și reacția a fost agitată timp de 1 oră la 70°C, soluție clară. S-au adăugat 16,4 X H₂O în picătură la 70°C și reacția a fost agitată timp de 2 ore la 70°C. Reacția a fost ajustată până la 30°C timp de 5,5 ore și agitată timp de 2 ore la 30°C. Reacția a fost centrifugată și s-au obținut 21,75 kg de turtă umedă. Materialul a fost uscat sub vid la 70°C timp de 25 ore. S-au obținut 16,55 kg de formă de bază liberă cristalină a compusului 1. Puriție de 99,6%.

12. Solubilitatea în apă și fluid simulat

Solubilitatea tiparelor A, B și D a fost măsurată în apă. Solidele au fost suspendate în fluide timp de două zile și la 37°C. Supernatantul a fost filtrat cu seringă și utilizat pentru analiza HPLC. Pentru tiparele A și D măsurarea solubilității a fost repetată și mostra a fost luată după 1 oră de suspensie. A fost dezvoltată o curbă de calibrare utilizând tiparul A. Aceasta nu a fost corect testată și prin urmare valorile de solubilitate sunt pe baza sării hemi-sulfat, seschi-hidrat.

Ambele tipare B și D au fost convertite la tiparul A după două zile de suspensie. Tiparul D a fost de asemenea convertit la tiparul A într-o oră de suspensie în fluid gastric simulat în stare de înfometare (FaSSGF) sau apă. Numai în cazul fluidului intestinal simulat în stare de înfometare (FaSSIF), tiparele A și B au fost disproporționate față de baza liberă cristalină după două zile de suspensie și au prezentat solubilitate mai scăzută. Tiparul D, totuși, nu a fost disproporționat în FaSSIF și în schimb s-a convertit în tiparul D. Solubilitatea în apă și fluidul simulat al celor trei tipare nu au fost diferite semnificativ. Acest lucru ar putea fi datorită conversiei tiparelor B și D la tiparul A. Datele despre solubilitate și tiparele XRPD rezultate după măsurare sunt raportate în Tabelul 21.

Tabelul 21- Solubilitate în fluidele simulate la 37°C

	Tipar	Solubilitate mg solid/mL solvent	Tipar	Timp suspensie
Apă	A	2,69	A	2 zile
Apă	B	3,02	A	2 zile
Apă	D	2,71	A	2 zile
FaSSIF	A	0,24	FB	2 zile
FaSSIF	B	0,20	FB	2 zile
FaSSIF	D	3,49	A	2 zile
FaSSGF	A	6,80	Insuficient de solid pentru a face XRPD	2 zile
FaSSGF	B	6,53	A	2 zile
FaSSGF	D	5,94	A	2 zile
Apă	A	3,05	A	1 ore
FaSSGF	A	7,07	A	1 ore
Apă	D	2,62	A	1 ore
FaSSGF	D	5,43	A	1 ore
FB înseamnă bază liberă cristalină a compusului 1.				

13. Suspensie competitivă

Patru solvenți diferiți au fost utilizați pentru experimentele de suspensie competitivă. Patru sisteme de solvenți au fost selectate pentru suspensia competitivă la două temperaturi diferite. Solvenții au fost acetonă, acetonă: apă (9:1), IPA și MeOH: apă (95:5) și temperaturile au fost de 23°C și 50°C. Toți solvenții au fost inițial saturați prin suspendarea tiparului A la temperaturile țintă timp de aproximativ 2 ore, apoi barele de agitare au fost îndepărtate și fiola a fost ținută la temperatura țintă permițând sedimentarea solidului. Apoi supernatantul saturat a fost transferat în fiole goale noi care au fost deja încălzite la temperaturile țintă pe o placă fierbinte. Apoi 5-10 mg din fiecare din tiparele A, B și D au fost adăugate la aceste soluții saturate. Amestecul solid a fost suspendat utilizând bara de agitare și prima mostră a fost luată după 2 zile de suspensie. A doua mostră a fost luată după 1 săptămână. Tiparul A a fost stabil în solvenții care au conținut apă. Tiparul D a fost stabil în sistemele anhidre în special la temperaturi mai ridicate. Se pare că tiparul D care este solid anhidru este cel mai stabil solid când sunt utilizați solvenți organici anhidri. Vezi Tabelul 22.

Tabelul 22

Solvent	Tipar inițial	Tipar XPRD - 2 zile		Tipar XPRD - 1 săptămână	
		RT	50°C	RT	50°C
Acetonă	A+B+ D	A+D	D	A+D	D

Solvent	Tipar inițial	Tipar XRPD - 2 zile		Tipar XRPD - 1 săptămână	
		RT	50°C	RT	50°C
Acetonă:apă (9:1)	A + B + D	A	A	A	A
IPA	A+B+ D	D	D	D	D
MeOH:apă (95:5)	A+B+ D	A	Mostră insuficientă pentru XRPD	A	---

14. Studiu de stabilitate

Nu a fost observată nici o degradare în studiul de stabilitate al formei A în următoarele trei condiții: o lună sub 40±2°C/75±5% RH, trei luni sub 25±2°C /60±5% RH, trei luni la 30±2°C/65±5% RH, trei luni sub 40±2°C/75% RH, douăsprezece luni sub 25±2°C/60±5% RH.

15. Compoziție exemplificativă a tabletei

Forma A a fost formulată într-o tabletă fie prin comprimarea directă a formulării amestecate direct sau fie printr-un proces de granulare uscată sau de granulare umedă. Pot fi adaugați și alți excipienți, cum ar fi lianți, și/sau surfactanți, și filme de acoperire pentru a ajuta la integritatea tabletei, mascarea gustului și estetică. O compoziție exemplificativă a tabletei este după cum urmează:

Componentă	% g/g din componentă
Forma A	11,70%
Celuloză microcristalină NF	60,18%
Manitol	23,12%
Croscarmeloză de sodiu	3,00%
Fumarat Stearil de Sodiu	2,00%
% Total	100,00%

15. Rezumatul caracterizării

i). Forma A

XRPD pentru Forma A este prezentat de către FIG. 1 și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 23.

Tabelul 23

Unghi 2-θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
4,9	17,8305	40	0,28%
9,9	8,9545	9363	66,02%
11,0	8,02613	2418	17,05%
11,4	7,7313	4177	29,45%
11,7	7,56421	3209	22,63%
12,3	7,16163	635	4,48%
12,8	6,93632	2500	17,63%
13,6	6,51539	2286	16,12%
13,9	6,38771	1644	11,59%
14,2	6,23136	3520	24,82%
15,0	5,88897	5689	40,11%
15,3	5,78752	4085	28,80%
15,8	5,60806	12313	86,82%
17,1	5,17018	7400	52,18%
17,4	5,07818	2144	15,12%

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
17,7	4,99463	4146	29,23%
18,8	4,71113	2437	17,18%
19,1	4,63884	1177	8,30%
19,8	4,49007	3657	25,79%
21,3	4,17694	6577	46,38%
21,9	4,04794	6503	45,85%
22,6	3,92853	14182	100,00%
23,0	3,86945	1915	13,50%
23,2	3,82274	2764	19,49%
23,5	3,78695	4288	30,24%
23,8	3,73813	2177	15,35%
24,1	3,68699	1723	12,15%
24,5	3,63374	2387	16,83%
25,3	3,51767	3957	27,90%
25,6	3,47637	2258	15,92%
26,1	3,41137	1463	10,32%
27,1	3,28258	3975	28,03%
28,1	3,17265	2581	18,20%
29,8	3,00049	2969	20,93%

TGA a formei A a prezentat aproximativ 4,5% pierdere în greutate până la 180°C. Vezi **FIG. 2**. Conținutul de apă conform Karl Fisher a fost de aproximativ 5,3%. Două evenimente termice au fost observate în termograma DSC cu primul maxim la 159,9°C și cel de al doilea maxim la 199,1°C. Vezi **FIG. 3**. Primul maxim a prezentat de asemenea un umăr. Sorbția dinamică a vaporilor formei A de sare la 25°C a arătat că solidul preia aproximativ 1,3% din umezeală, și de la 2% până la 95% din umiditatea relativă. Vezi **FIG. 4**. DVS a prezentat o pierdere rapidă în greutate la umiditate mai mică de 10% care a fost reversibilă după ciclul de sorbție. O izotermă DVS luată la 40°C a fost în mod esențial aceeași cu cea de la 25°C. XRPD au rămas nemodificate după DVS la ambele temperaturi. Testul de umiditate a fost efectuat pe forma A cu expunere la 11%, 48%, și 75% umiditate relativă la 40°C timp de 2 săptămâni urmată de analiza XRPD. XRPD au rămas nemodificate după testul de două săptămâni. Vezi **FIG. 5**. Datele cristalografice pentru forma A sunt după cum urmează:

Formulă empirică: $C_{48}H_6N_8O_{13}S_3$

Formulă greutate: 1053,22

Temperatură: 173(2) K

Lungime de undă: 1,54178 Å

Sistem cristalin, grup spațial: monoclinic, $C 2/c$

Dimensiuni celulă unitară:

$a = 3,0748(5)$ Å

$b = 10,2638(4)$ Å

$c = 36,1371(12)$ Å

$\alpha = 90$ grade.

$\beta = 97,340(3)$ grade.

$\gamma = 90$ grade.

Volum: 4809,8(3) Å³

Z=4

Densitate calculată: 1,454 Mg/m³

Coeficient de absorbție: 2,046 mm⁻¹

F(000): 2224

Dimensiune cristal: 0,171 × 0,156 × 0,061 mm³

Interval teta pentru colecția datelor: 2,47 până la 72,03°.

Indici limitativi:

- $15 \leq h \leq 16$
- $12 \leq k \leq 12$
- $43 \leq l \leq 44$

Reflexii colectate/unice: 16676 / 4532 [R(int) = 0,0767] Completitudine: 95,6%.

Metodă rafinare: cele mai mici pătrate cu matrice completă pe F^2 Date/restricții/parametri: 4532/0/336
capacitatea potrivirii pe F^2 : 1,096

ii). **Forma B**

XRPD pentru forma B este prezentat de către **FIG. 6** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 24.

Tabelul 24

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
7,0	12,57535	1083	8,57%
7,8	11,27583	1748	13,83%
9,9	8,89921	10912	86,36%
10,6	8,33283	3619	28,64%
11,7	7,55341	2313	18,31%
12,7	6,95632	7739	61,25%
13,1	6,7694	1609	12,73%
13,5	6,53423	2490	19,71%
13,9	6,38636	3216	25,45%
14,6	6,06413	3446	27,27%
14,9	5,94981	2751	21,77%
15,3	5,79313	2471	19,56%
15,7	5,62485	4393	34,77%
16,1	5,51086	1536	12,16%
16,9	5,2332	7462	59,06%
17,6	5,02985	2722	21,54%
19,3	4,60381	2787	22,06%
19,7	4,50087	2503	19,81%
20,7	4,29561	2454	19,42%
21,2	4,18049	1540	12,19%
22,0	4,03572	8193	64,84%
22,5	3,95619	12635	100,00%
23,3	3,81776	1530	12,11%
24,0	3,70488	985	7,80%
24,7	3,60111	2053	16,25%
25,1	3,54205	2015	15,95%
25,7	3,46451	521	4,12%
26,1	3,41725	1020	8,07%
27,2	3,27757	1417	11,21%
27,6	3,23088	3271	25,89%
28,4	3,1406	1887	14,93%

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
29,3	3,04578	1720	13,61%
29,8	2,99111	750	5,94%

Forma B tinde să mențină substanțial cantitatea de solvent. Totuși, datele TGA nu corespund cu datele RMN pentru solventul organic, ceea ce ar putea fi din cauza naturii higroscopice a formei B. Vezi de exemplu, **FIG. 7**. DVS a formei B a arătat că solidul preia aproximativ 14% din umezeală, și între 2% și 95% din umiditatea relativă.

iv). Forma D

XRPD pentru forma D este prezentat de către **FIG. 9** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 26.

Tabelul 26

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
5,8	15,28058	4971	70,74%
10,0	8,87509	4389	62,46%
10,2	8,65751	6043	86,00%
11,3	7,82263	2566	36,52%
11,5	7,66971	749	10,66%
12,2	7,27684	3233	46,01%
13,6	6,51388	2448	34,84%
14,1	6,28225	1365	19,43%
14,7	6,01924	2881	41,00%
15,4	5,74733	250	3,56%
16,0	5,52579	1652	23,51%
17,3	5,13037	3250	46,25%
17,6	5,03792	3136	44,63%
19,3	4,59918	5083	72,34%
20,0	4,42807	1495	21,28%
20,8	4,26377	1928	27,44%
22,1	4,01598	1363	19,40%
22,9	3,88059	4961	70,60%
23,3	3,81849	7027	100,00%
23,6	3,76707	3176	45,20%
24,4	3,6518	1755	24,98%
25,2	3,52644	4136	58,86%
26,4	3,37296	1305	18,57%
27,4	3,25211	610	8,68%
28,3	3,15078	553	7,87%
29,6	3,01482	615	8,75%

Forma D a fost determinată ca fiind anhidră cu un maxim de topire la 239°C. Vezi de exemplu, **FIG. 9**. A fost efectuat DVS al tiparului D și solidul a preluat aproximativ 2% din umezeală, și de la 2% până la 95% din umiditatea relativă. Vezi **FIG. 10**. Tiparul XRPD a rămas nemodificat după DVS și expunerea de o săptămână la 75% umiditate relativă la 40°C, și de asemenea nu și-a modificat forma.

v). Forma E

XRPD pentru forma E este prezentat de către **FIG. 11** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 27.

Tabelul 27

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
4,6	19,33569	1738,68	42,25%
9,0	9,8034	4115,26	100,00%
9,9	8,90634	170,17	4,14%
11,0	8,05091	182,67	4,44%
13,5	6,56847	2221,93	53,99%
15,1	5,86939	909,83	22,11%
15,8	5,59154	280,55	6,82%
18,5	4,78855	309,99	7,53%
19,8	4,48316	260,12	6,32%
20,4	4,34963	461,71	11,22%
21,7	4,09107	862,85	20,97%
22,5	3,94718	1259,97	30,62%
28,1	3,1714	143,14	3,48%

5 **vi). Forma F**

XRPD pentru forma F este prezentat de către **FIG. 12** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 28. O combinație TGA și DSC este prezentată de către **FIG. 13**.

Tabelul 28

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
5,0	17,63127	3501,15	68,88%
9,9	8,953	5083,17	100,00%
11,1	7,95783	175,54	3,45%
14,7	6,02129	1144,71	22,52%
16,5	5,3774	319,64	6,29%
19,6	4,52559	557,84	10,97%
21,6	4,11341	625,78	12,31%
22,8	3,89996	383,12	7,54%
24,4	3,64257	313,08	6,16%

10 **vii). Forma G**

XRPD pentru forma G este prezentat de către **FIG. 14** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 29. O combinație TGA și DSC este prezentată de către **FIG. 15**.

Tabelul 29

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
4,7	18,70556	1242,62	59,33%
9,4	9,36302	2094,33	100,00%
11,0	8,02324	393,11	18,77%
13,3	6,67148	95,37	4,55%
14,1	6,2664	1061,57	50,69%
15,9	5,58681	287,25	13,72%

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
16,2	5,46454	135,26	6,46%
18,9	4,69155	302,27	14,43%
21,1	4,20095	210,62	10,06%
21,2	4,17959	623,95	29,79%
22,8	3,89083	287,75	13,74%
23,8	3,74261	339,41	16,21%
26,7	3,3332	36,96	1,76%
28,5	3,12882	200,93	9,59%

viii). Forma H

XRPD pentru forma H este prezentat de către **FIG. 16** și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 30.

5 **Tabelul 30**

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
4,6	19,00577	2892,58	100,00%
5,4	16,21955	656,39	22,69%
7,4	11,92606	1637,2	56,60%
9,2	9,58199	2031,32	70,23%
10,3	8,60629	244,93	8,47%
11,1	7,96834	1041,86	36,02%
13,5	6,53326	1064,3	36,79%
13,8	6,3908	495,71	17,14%
14,9	5,92137	1640,91	56,73%
16,9	5,24557	238,8	8,26%
17,6	5,03079	330,16	11,41%
18,4	4,82818	764,47	26,43%
19,5	4,55426	201,62	6,97%
20,7	4,28199	421,57	14,57%
22,3	3,98173	914,58	31,62%
22,9	3,88793	641,59	22,18%
23,4	3,80422	445,25	15,39%
24,1	3,68517	219,37	7,58%
24,8	3,58024	766,52	26,50%
26,5	3,36223	292,29	10,10%
27,2	3,27175	129,95	4,49%
29,5	3,0237	272,48	9,42%

ix). Forma I

XRPD pentru forma I este prezentat de către **FIG. 17** și listele maximelor sunt prezentate în **Tabelul 31**. O combinație TGA și DSC este prezentată de către **FIG. 18**. Analiza RMN a dezvăluit prezența a aproximativ 4,6% EtOH, ceea ce indică un posibil solvat.

Tabelul 31

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
6,7	13,16055	3581,49	96,93%
7,7	11,44901	740,16	20,03%
9,5	9,319	1710,55	46,29%
9,9	8,97128	3519,19	95,24%
10,5	8,45555	1052,24	28,48%
11,6	7,61244	855,25	23,15%
12,6	7,01279	1799,14	48,69%
13,4	6,60237	1385,62	37,50%
13,8	6,43395	850,03	23,00%
14,3	6,19667	516,23	13,97%
15,2	5,8277	722,04	19,54%
15,8	5,59406	1926,11	52,13%
16,8	5,26642	1316,92	35,64%
17,2	5,1627	745,55	20,18%
19,0	4,65907	716,28	19,39%
19,7	4,50851	3694,98	100,00%
20,5	4,32796	526,56	14,25%
20,9	4,25526	540,88	14,64%
21,9	4,05301	2830,08	76,59%
22,3	3,97817	2205,69	59,69%
23,9	3,71963	1226,09	33,18%
24,6	3,61051	976,08	26,42%
25,5	3,48946	531,17	14,38%
26,0	3,42073	440,36	11,92%
27,5	3,24167	511,68	13,85%
28,3	3,15203	747,77	20,24%
29,3	3,0427	455,27	12,32%

x). *Forma J*

XRPD pentru forma J este prezentat de către FIG. 19 și listele maximelor sunt prezentate în

5

Tabelul 32.

Tabelul 32

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
12,4	7,14209	722,37	100,00%
13,2	6,69075	254,54	35,24%
14,6	6,06522	348,12	48,19%
15,7	5,64077	168,89	23,38%
20,4	4,34313	213,59	29,57%
22,0	4,0429	79,01	10,94%
23,3	3,8076	179,4	24,83%

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Înălțime (număr)	Int. rel.
23,7	3,74601	213,97	29,62%
28,0	3,18475	87,25	12,08%

xi). Baza liberă cristalină a compusului 1

XRPD pentru forma de bază liberă cristalină a compusului 1 este prezentat de către FIG. 25 și listele maximelor sunt prezentate în Tabelul 33.

Tabelul 33

Unghi 2- θ	Distanță d (Å°)	Intensitate rel. (%)
6,9	12,8	46,1
10,6	8,4	1,9
12,1	7,3	0,8
13,5	6,5	100
14,3	6,2	2,2
15,7	5,6	10,3
15,9	5,6	10,1
17,3	5,1	5,9
17,9	4,9	2,9
19,8	4,5	32,6
20,3	4,4	44,0
21,0	4,2	3,0
21,7	4,1	2,8
22,2	4,0	1,0
23,6	3,8	13,5
24,0	3,7	7,8
24,8	3,6	10,6
25,7	3,5	23,1
26,0	3,4	2,2
26,7	3,3	1,7
27,1	3,3	2,9
27,6	3,2	0,6
28,4	3,1	4,0
29,7	3,0	9,7
30,6	2,9	3,3
31,0	2,9	0,7
31,5	2,8	1,4
32,1	2,8	5,8
33,9	2,6	2,2
35,6	2,5	0,4
36,3	2,5	0,7
37,1	2,4	0,8
39,0	2,3	0,6
39,5	2,3	2,9

Evaluare farmacocinetică**Metode:**

Doza unică în suspensie utilizând forma A cristalină micronizată și nem micronizată, și baza liberă cristalină a compusului 1 au fost administrate unui șobolan Sprague-Dawley mascul la 200 mg/kg. Probele de sânge au fost colectate în prezența K₂EDTA, și au fost centrifugate pentru a obține plasma. Plasma a fost apoi analizată pentru acești compuși prin LC/MS.

Prepararea articolului de test pentru dozarea de suspensie la șobolani:

Toate animalele implicate în programul de dozare au fost cântărite și li s-au atribuit numere. Toate formulările de suspensie au fost proaspăt făcute înainte de utilizare. Fiecare soluție a fost preparată la 40 mg/mL în 0,5% soluție de metil-celuloză în apă. Tuburile au fost vortexate timp de 2 min și sonicate timp de 30 min pentru a obține o suspensie omogenă albă.

Toate animalele (n=6/ grup) au fost dozate oral într-un volum de 5 mL/kg. După dozare, fiecare șobolan a fost sângerat la fiecare din momentele de timp desemnate. Probele de sânge au fost colectate din vena cozii. Alicatele de sânge (150 µl) au fost colectate în tuburi acoperite cu K₂EDTA, amestecate ușor și apoi ținute pe gheață și centrifugate la 2.000 g pentru 5 minute la 4°C, într-o serie de 15 min. Stratul de plasmă a fost colectat și menținut congelat la -70°C până la procesarea ulterioară.

Metode bioanalitice

A fost efectuată cuantificarea bioanalitică utilizând HPLC/spectrometrie de masă triplă cvadruplă (HPLC-MS). Concentrațiile de plasmă și T_{1/2} au fost calculate și raportate.

Test de plasmă:

O soluție standard de 1 mg/mL în DMSO: metanol (20:80, v/v) a fost diluată de 50 ori și ulterior diluată serial în 50% metanol apă. Alicatele (10 µl) diluțiilor seriale au fost amestecate cu 190 µl plasmă de control pentru utilizare ca o curbă standard. Mostrele de plasmă (50 µl) și mostrele standard (nediluate) au fost diluate 10x cu acetonitrilul răcit cu gheață conținând 40 ng/ml dexametazonă ca standard intern. Mostrele precipitate cu acetonitrilul și standardele au fost vortexate la 5 g pentru 2 min (vortex IKA), apoi centrifugate la 5000 g pentru 10 min.

Pentru mostrele standard diluate de 10 ori: a fost adăugată o alicotă a mostrei de 5 µL cu 45 µL plasmă de control pentru a obține mostrele diluate. Dacă a fost necesară o mostră standard diluată de 50 ori: a fost adăugată o alicotă a mostrei diluate de 10 ori de 10 µL cu 40 µL de plasmă martor pentru a obține mostrele diluate finale. Apoi, procedura de exactitate pentru mostrele diluate a fost aceeași ca pentru mostrele nediluate.

Mostrele și standardele (10 µl) au fost injectate în sistemul LC-MS, cum s-a descris mai jos. Concentrațiile soluțiilor de dozare au fost raportate în mg/mL.

Analiză LC-MS:

LC: 7,5 µl din fiecărei mostră și standard au fost injectați pe o coloană Waters BEH C18 (2,1x50 mm, 1,7 µm, menținută la 60°C) la 0,6 mL/min printr-un UPLC. Coloana a fost echilibrată la 10% acetonitril. Compușii au fost eluați cu un gradient până la 95% acetonitril. Toate fazele mobile au conținut 0,025% (v/v) acid formic cu 1 mM acetat de amoniu.

Tabelul 34. Condiții de eluare cromatografică.

Time (min)	Fază mobilă B (%)
Inițială	10
0,20	10
0,60	95
1,10	95
1,15	10
1,50	10

MS: Coloana de eluent n a fost analizată prin ionizare prin electropulverizare într-un sistem de spectrometrie de masă triplu cvadruplu. Compoziția eluentului a fost analizată pentru specificitățile perechii de ioni la standardul intern și respectivul analit.

Analize farmacocinetice

Mostrele experimentale au fost comparate cu mostrele curbei standard pentru a determina concentrațiile de compus. Concentrațiile medii de compus (în ng/mL ± deviație standard) au fost raportate pentru fiecare moment de timp. Limita de detecție (LLOQ) a fost raportată ca cea mai scăzută mostră a curbei standard care a demonstrat o deviație mai mică de 20% din concentrația nominală. Analiza PK a

fost efectuată în Phoenix Winnonlin; $C_{\max}$ a fost determinată ca concentrația medie maximă observată la un punct dat, la care aria de sub curbă (AUC) a fost raportată pentru t_0 la t_{ultim} ore.

Așa cum se arată în **FIG. 22** și **Tabelul 35**, s-a arătat că forma A cristalină (micronizată) și forma A cristalină (nemiconizată) sunt mai solubile în tampon fosfat pH7,4 în comparație cu baza liberă cristalină a compusului 1. Când profilurile concentrație plasmatică-timp și parametrii farmacocinetici ai formei A cristaline (micronizată și nemiconizată) au fost comparate cu baza liberă cristalină a compusului 1 după dozarea orală ca suspensie la șobolanii Sprague-Dawley masculi înfomețați, AUC și $C_{\max}$ au fost semnificativ diferite. Formele A cristaline micronizată și nemiconizată au prezentat AUC-uri de 3,8 și 2,7 ori mai ridicate în comparație cu baza liberă cristalină a compusului 1 respectiv. În mod similar, formele A cristaline micronizată și nemiconizată au prezentat $C_{\max}$ de 2 și 1,6 ori mai ridicate în comparație cu baza liberă cristalină a compusului 1 respectiv. În contrast, nici o diferență semnificativă nu a putut fi observată între formele micronizată și nemiconizată ale formei A cristaline.

Tabelul 35: Rezumatul caracterizării compușilor utilizați în studiul farmacocinetic

Materiale	PSD
Formă cristalină A (micronizată)	D90: 10 / D50= 4,6 / D10 = 1
Formă cristalină A (nemiconizată)	D90= 71 / D50= 32,6 / D10 =11,55
Bază liberă cristalină a compusului 1	D90= 521 / D50=206/ D10 =32

Tabelul 36: Parametrii farmacocinetici după administrarea PO la șobolanii Sprague-Dawley

Formă compus	Formă cristalină A (micronizată)	Formă cristalină A (nemiconizată)	Bază liberă cristalină a compusului 1
Doza orală (mg/kg)*	200	200	200
$C_{\max}$ (ng/mL)	36700 ± 6800	29800 ± 5300	17900 ± 3600
AUC _{0-ultim} (ng/h/mL)	478000 ± 87900	355900 ± 82900	124800 ± 85800
* Doza prezintă echivalența cu forma de bază liberă a compusului 1.			

În timp ce a fost descris un număr de realizări, domeniul invenției este definit prin revendicările anexate, și nu prin realizările specifice care au fost reprezentate cu titlu de exemplu. În afară de cazul când este altfel definit, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici sunt în conformitate cu înțelesul lor cunoscut în mod obișnuit de către o persoană calificată în domeniu.

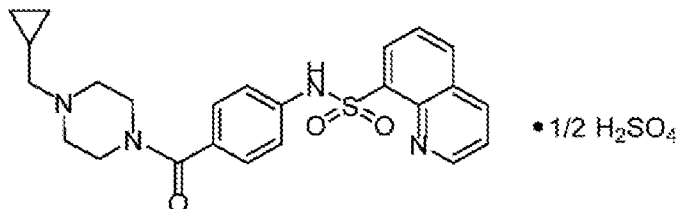
(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 December 2017 (2017-12-05), XP002788333, Database accession no. 2151847-10-6
- WO-A1-2016/201227
- DATABASE IMSRESEARCH [Online] IQVIA, LONDON, UK; 13 December 2018 (2018-12-13), XP002788334, Database accession no. 2014:8
- US-B2- 8 785 450
- BERGE ET AL.: "PHARMACEUTICALS SALTS", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP000562636, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.2600660104
- STAHL ET AL.: "Pharmaceutical Salts: Properties, Selections, and Use, passages", 1 January 2002 (2002-01-01), HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS : PROPERTIES, SELECTION, AND USE, ZÜRICH : VERL. HELVETICA CHIMICA ACTA ; WEINHEIM [U.A.] : WILEY-VCH, DE, PAGE(S) 212-214,254,305, XP002550486, ISBN: 978-3-906390-26-0 pages 212-214, 254, 305-306, Page 212, section 8.1.2; page 306: sulfuric acid. Cited as common general knowledge.

- BYRN ET AL.: "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", PHARMACEUTICAL RESEARCH, vol. 12, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 945-954, XP055531015, DOI: 10.1023/A:1016241927429
- CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022
- HARWOOD; MOODY: "Experimental organic chemistry - Principles and practice", 1 January 1989 (1989-01-01), Blackwell Science, XP003025361, ISBN: 978-0-632-02016-4 pages 127-132, Pages 127-132, chapter: "Crystallization". Cited as common general knowledge.
- "Chapter 11, Tools for Purifying the Product: Column Chromatography, Crystallization and Reslurrying" In: Anderson: "Practical Process Research & Development", 1 January 2000 (2000-01-01), Academic Press, San Diego, XP002565895, ISBN: 978-0-12-059475-7 pages 223-224, Paragraph bridging pages 223-224. Cited as common general knowledge.
- HANCOCK; ZOGRAFI: "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 86, no. 1, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 1-12, XP055274556, DOI: 10.1021/js9601896
- Aungst: "Optimising Oral Bioavailability of Pharmaceutical Leads" Drug Development, 2006, 84-86.
- Fink et al.: "Evaluating the Role of Solubility in Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Drugs Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling", Clinical Pharmacology & Therapeutics 2020, 107, 650-661.

(57) Revendicări:

1. O formă cristalină dintr-un compus având formula:



în care compusul este un seschihidrat; și în care forma cristalină este forma cristalină A caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $9,9^\circ$, $15,8^\circ$, și $22,6^\circ$.

2. Forma cristalină conform revendicării 1, în care forma cristalină este forma cristalină A caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $9,9^\circ$, $15,8^\circ$, și $22,6^\circ$; și cel puțin unul, cel puțin două, sau cel puțin trei maxime suplimentare de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) selectate dintre $15,0^\circ$, $17,1^\circ$, $21,3^\circ$, și $21,9^\circ$.

3. Forma cristalină conform revendicării 2, în care forma cristalină este forma cristalină A caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $9,9^\circ$, $11,4^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,7^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$, și $23,5^\circ$.

4. Forma cristalină conform revendicării 3, în care forma cristalină este forma cristalină A caracterizată prin maxime de difracție cu raze X pe pulbere la unghiuri 2Θ ($\pm 0,2^\circ$) de $4,9^\circ$, $9,9^\circ$, $11,0^\circ$, $11,4^\circ$, $11,7^\circ$, $12,3^\circ$, $12,8^\circ$, $13,6^\circ$, $13,9^\circ$, $14,2^\circ$, $15,0^\circ$, $15,3^\circ$, $15,8^\circ$, $17,1^\circ$, $17,4^\circ$, $17,7^\circ$, $18,8^\circ$, $19,1^\circ$, $19,8^\circ$, $21,3^\circ$, $21,9^\circ$, $22,6^\circ$, $23,0^\circ$, $23,2^\circ$, $23,5^\circ$, $23,8^\circ$, $24,1^\circ$, $24,5^\circ$, $25,3^\circ$, $25,6^\circ$, $26,1^\circ$, $27,1^\circ$, $28,1^\circ$, și $29,8^\circ$.

5. O compoziție farmaceutică cuprinzând forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 și un purtător acceptabil farmaceutic.

6. O compoziție tabletă cuprinzând forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 și un purtător acceptabil farmaceutic.

7. Compoziția farmaceutică în conformitate cu revendicarea 5 sau compoziția tabletă conform revendicării 6, în care purtătorul este selectat dintre unul sau mai mulți dintre celuloză microcristalină, manitol, croscarmeloză de sodiu, și fumarat stearil de sodiu.

8. Compoziția tabletă conform revendicării 6 sau revendicării 7, în care compoziția cuprinde 5,7 până la 5,9 mg, 23,4 până la 23,6 mg, sau 58,7 până la 58,9 mg formă cristalină A; 62% g/g ($\pm 2\%$) celuloză microcristalină; 23% g/g ($\pm 2\%$) manitol, 3% g/g ($\pm 2\%$) croscarmeloză de sodiu, și 2% g/g ($\pm 2\%$) fumarat stearil.

9. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 sau compoziția farmaceutică sau compoziție tabletă conform oricăreia dintre revendicările 5 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a deficienței de piruvat kinază (PKD) la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente a respectivei forme cristaline A sau a respectivei compoziții farmaceutice sau compoziții tabletă.

10. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 sau compoziția farmaceutică sau compoziție tabletă conform oricăreia dintre revendicările 5 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a bolii celulei seceră (SCD) la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente a respectivei forme cristaline A sau a respectivei compoziții farmaceutice sau compoziții tabletă.

11. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 sau compoziția farmaceutică sau compoziție tabletă conform oricăreia dintre revendicările 5 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a talazemiei, cum ar fi alfa talazemie, beta talazemie, talazemie nedependentă de transfuzie, și talazemie dependentă de transfuzie, la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente a respectivei forme cristaline A sau a respectivei compoziții farmaceutice sau compoziții tabletă.

12. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 sau compoziția farmaceutică sau compoziție tabletă conform oricăreia dintre revendicările 5 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a anemiei hemolitice la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente a respectivei forme cristaline A sau a respectivei compoziții farmaceutice sau compoziții tabletă.

13. Forma cristalină conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4 sau compoziția farmaceutică sau compoziție tabletă conform oricăreia dintre revendicările 5 până la 8 pentru utilizare într-o metodă de tratare a unei boli selectate dintre sferocitoză ereditară, eliptocitoză ereditară, abetalipoproteinemie, sindrom Bassen-Kornzweig, și hemoglobinurie nocturnă paroxismală la un subiect care are nevoie de aceasta, în care metoda cuprinde administrarea către subiect a unei cantități eficiente a respectivei forme cristaline A sau a respectivei compoziții farmaceutice sau compoziții tabletă.

FIG. 1

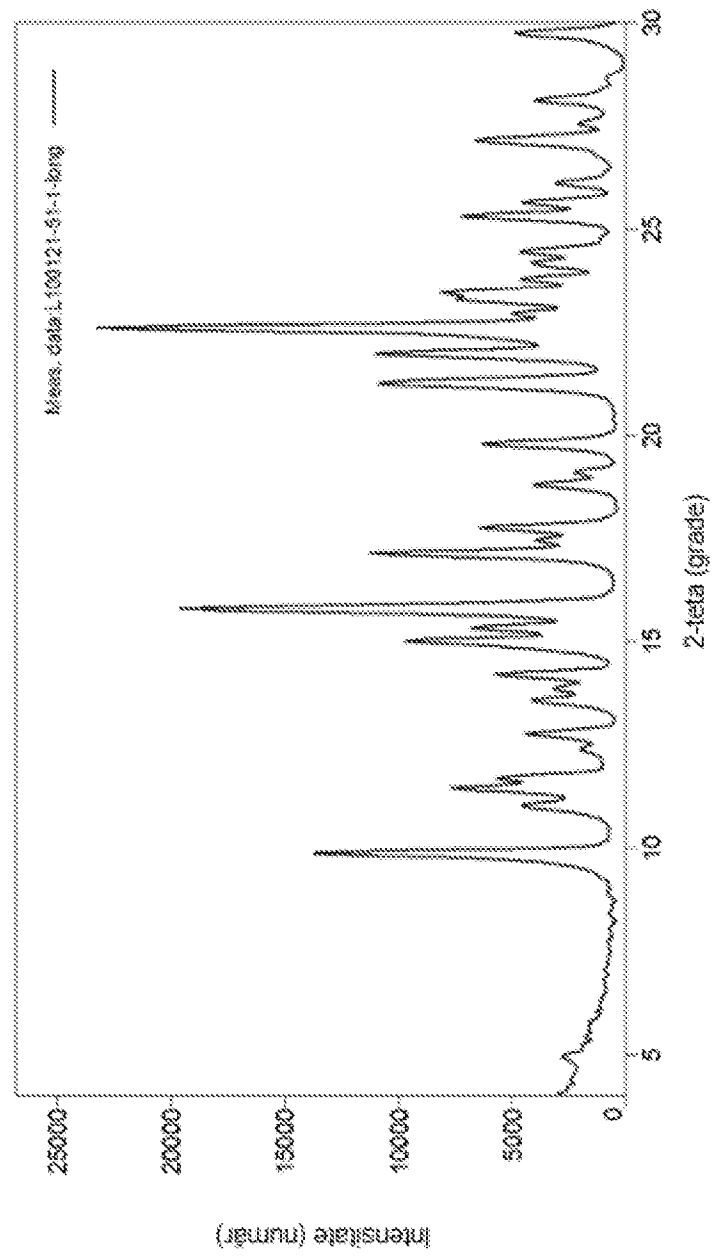
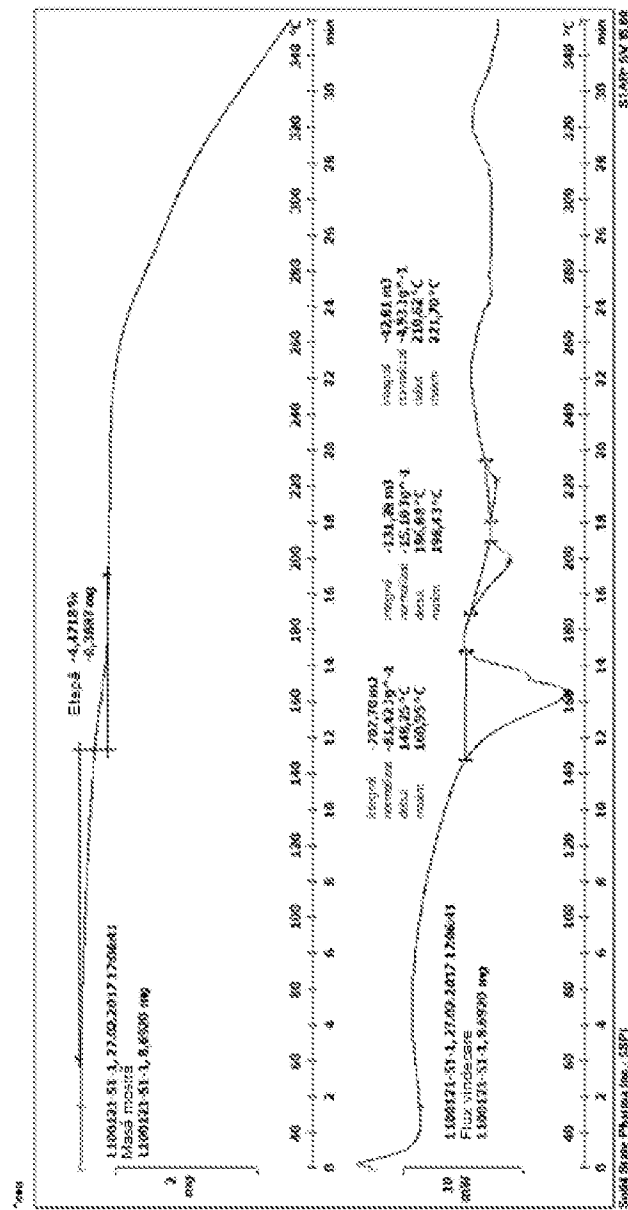
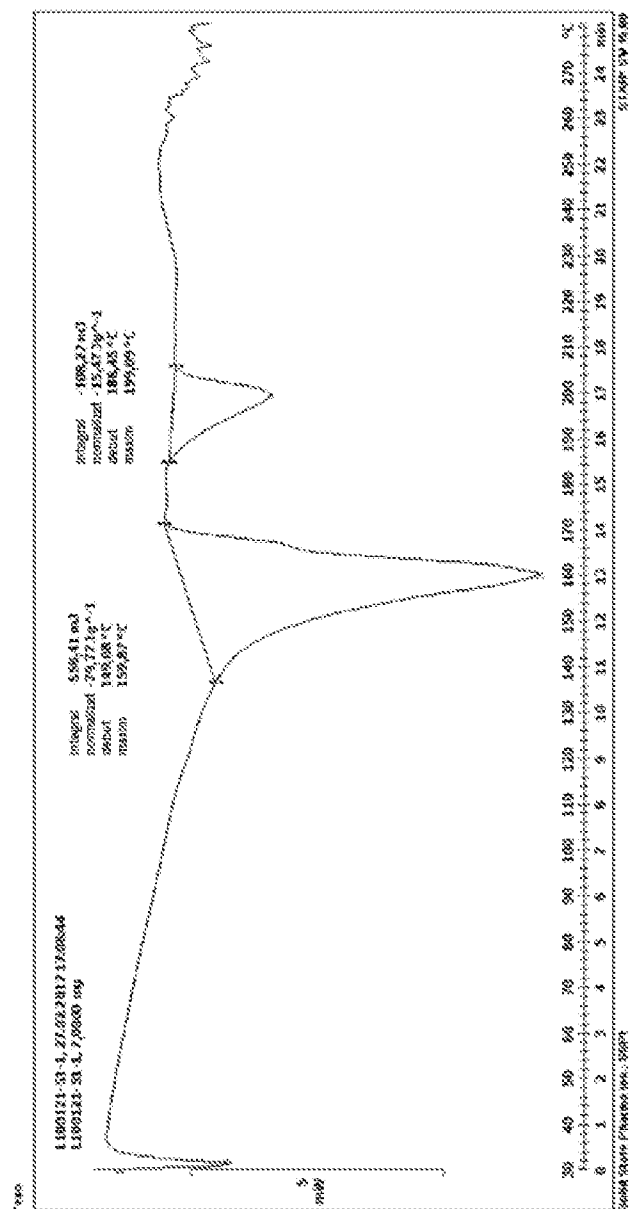
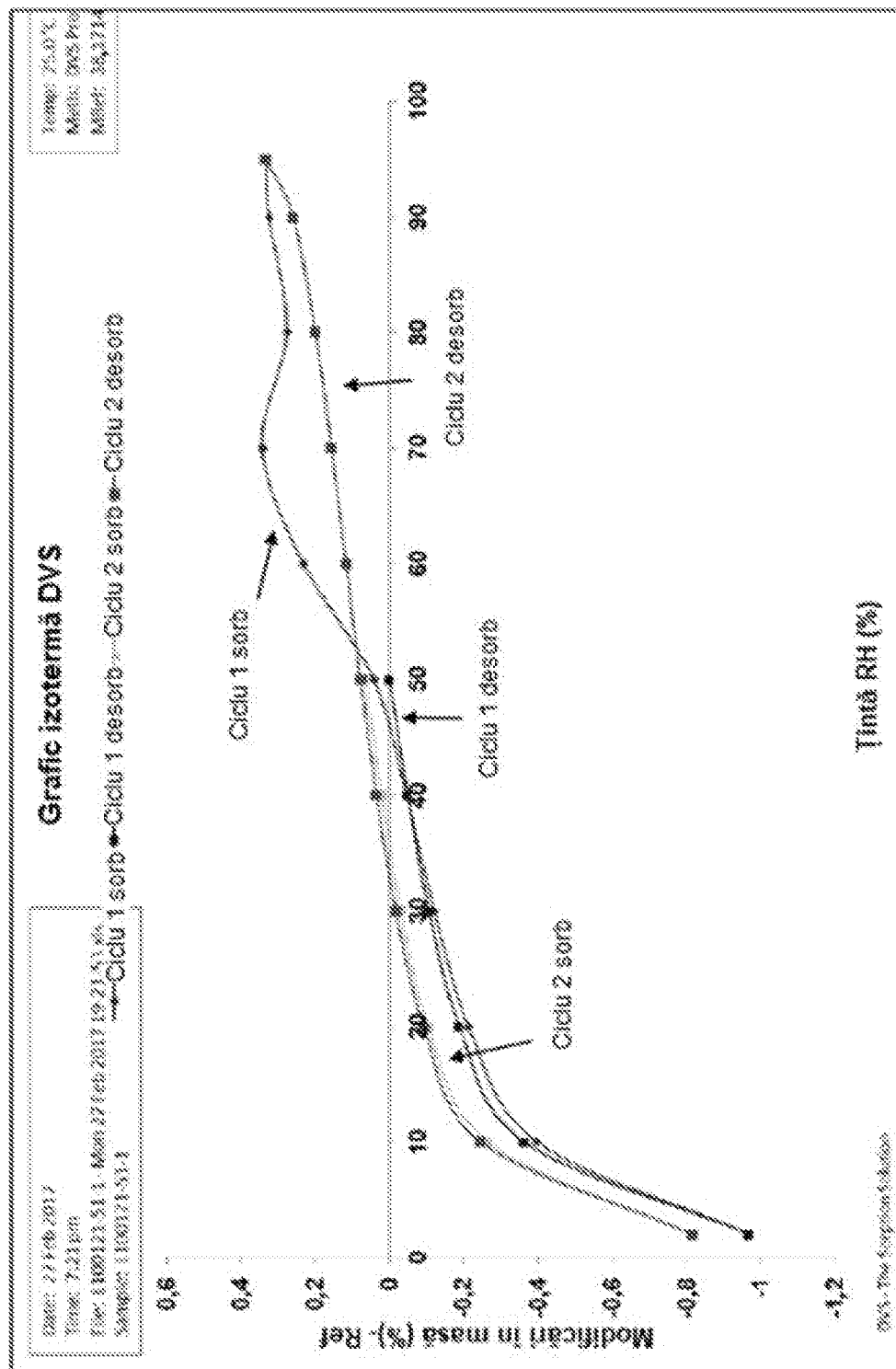


FIG. 2





EC-4



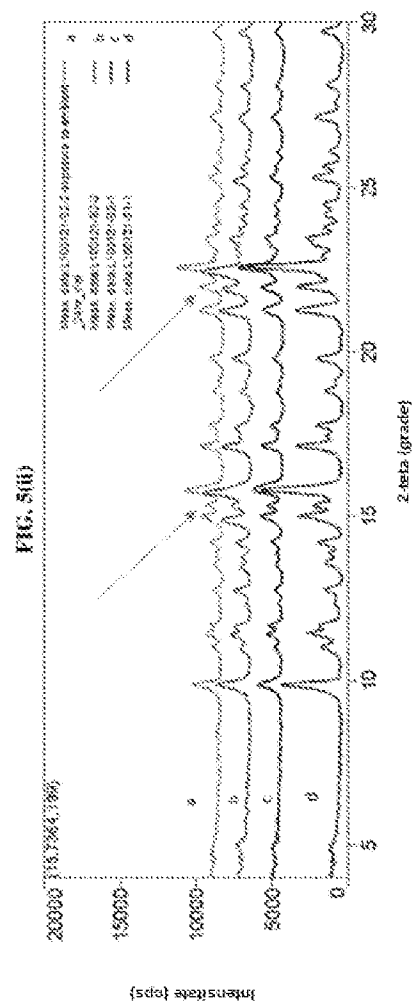
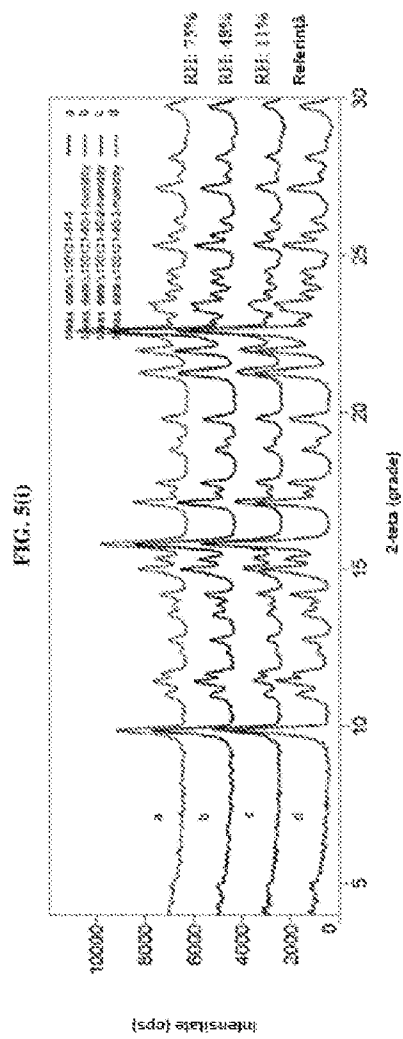
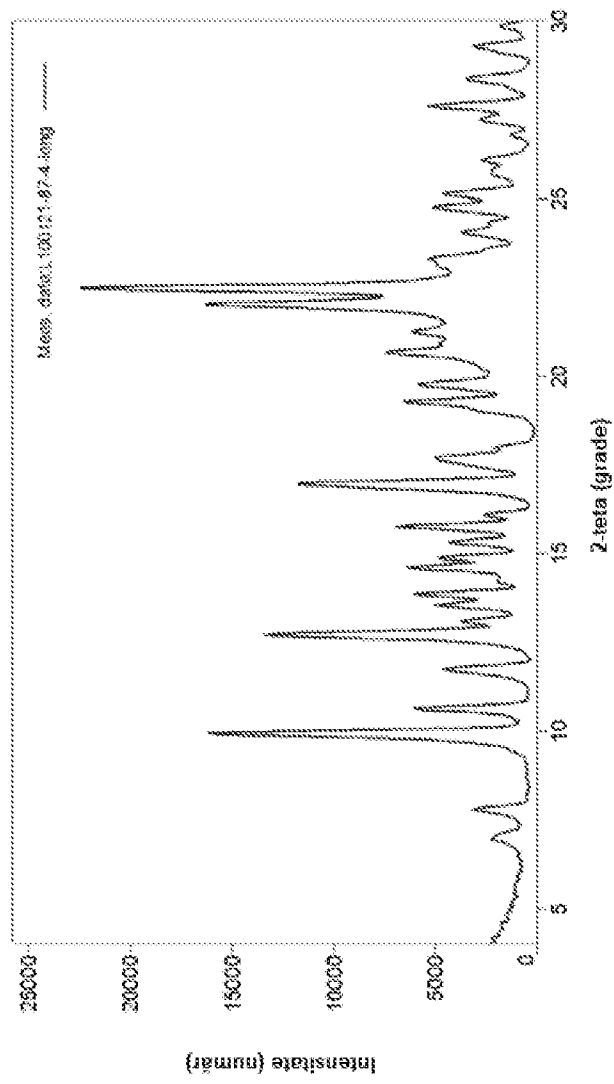


FIG. 6



[illegible]

FIG. 7H

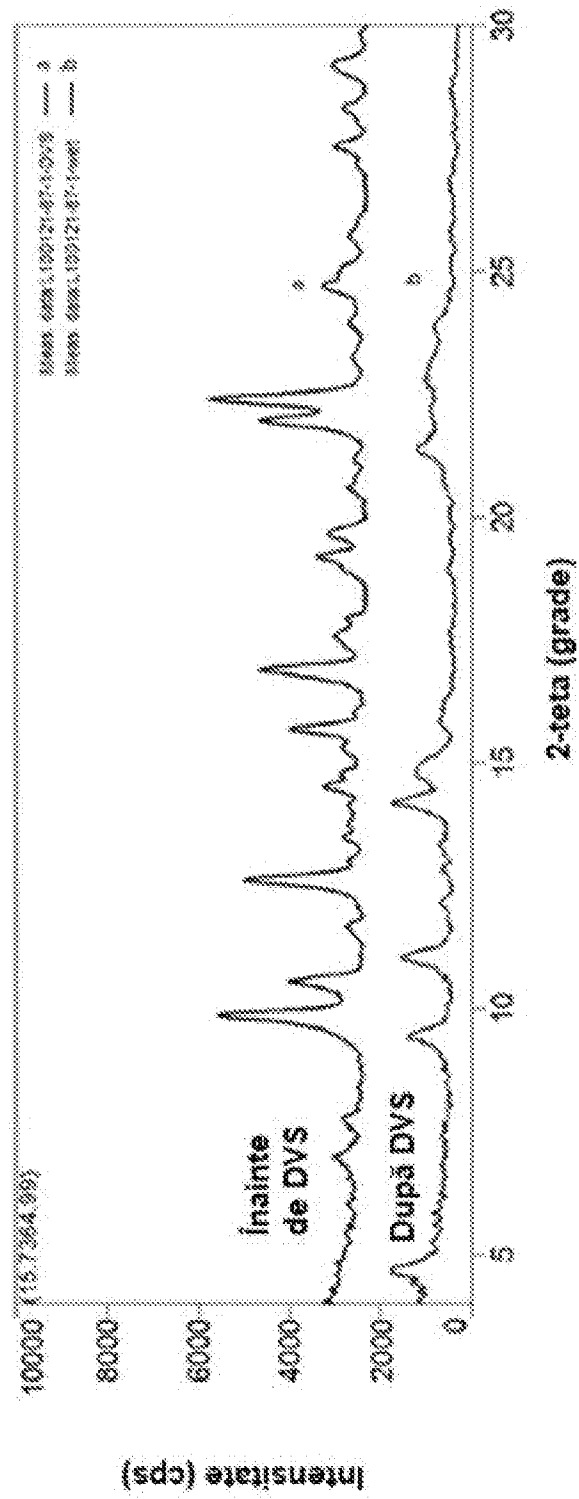
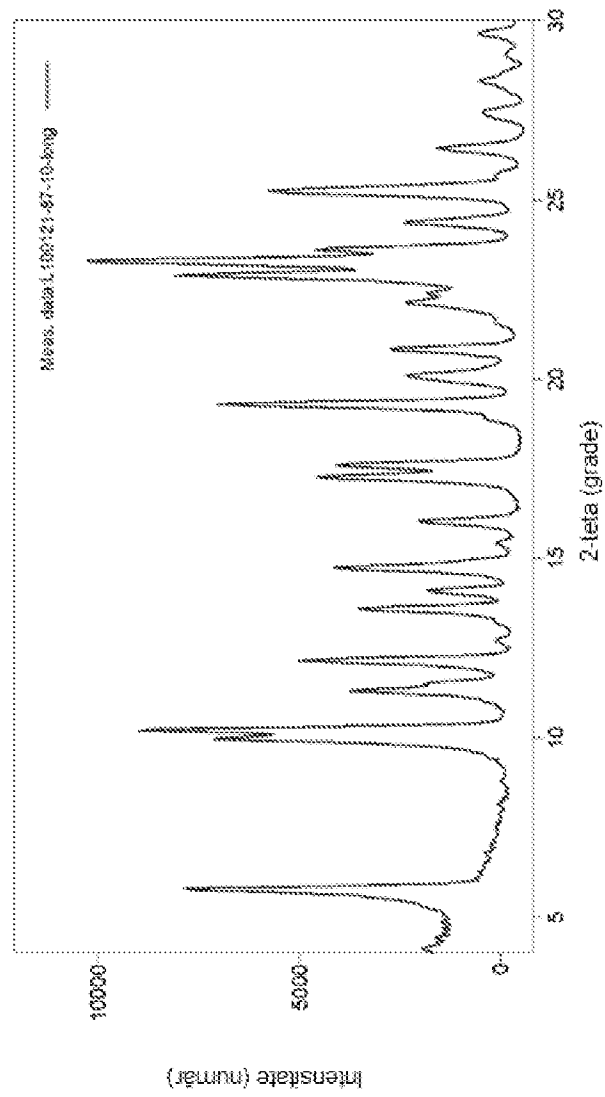


FIG. 8



Top curve: Etapla 64.192 %
43.2066 63.000

Bottom curve: Etapla 64.5781 %
59.5640 63.000

Temperature (°C): 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210

Heat flow (mW): 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 520, 540, 560, 580, 600, 620, 640, 660, 680, 700, 720, 740, 760, 780, 800, 820, 840, 860, 880, 900, 920, 940, 960, 980, 1000

Labels on curves:
1100121-87-10, 10.04, 2017 12:29:02
1100121-87-10, 6.6710 mW
1100121-87-10, 10.04, 2017 12:29:02
1100121-87-10, 6.6710 mW

FIG. 10

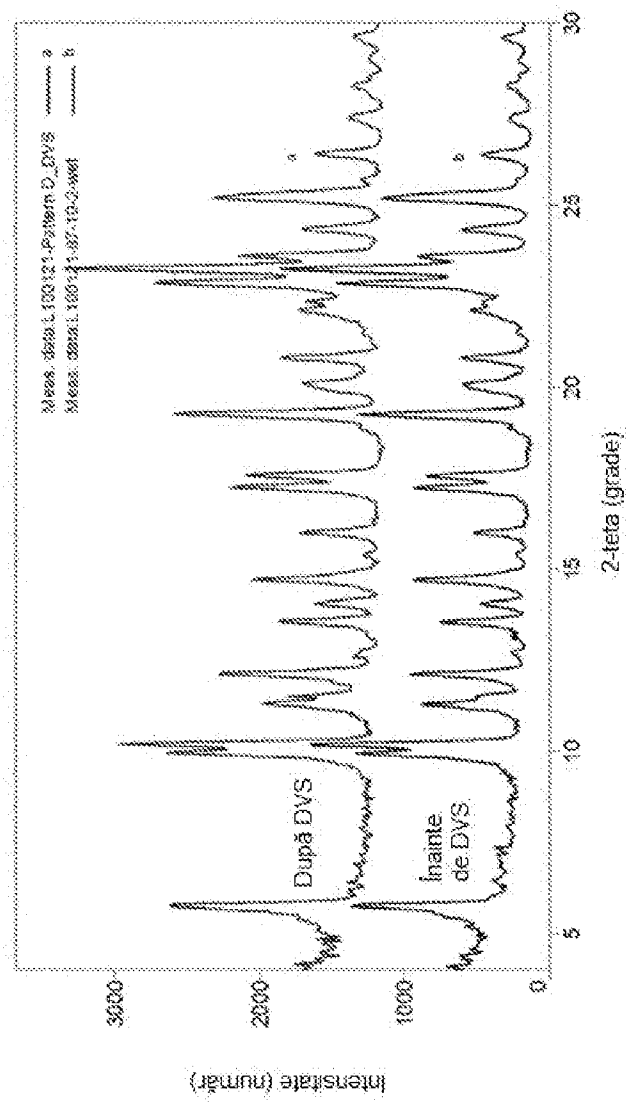


FIG. 11

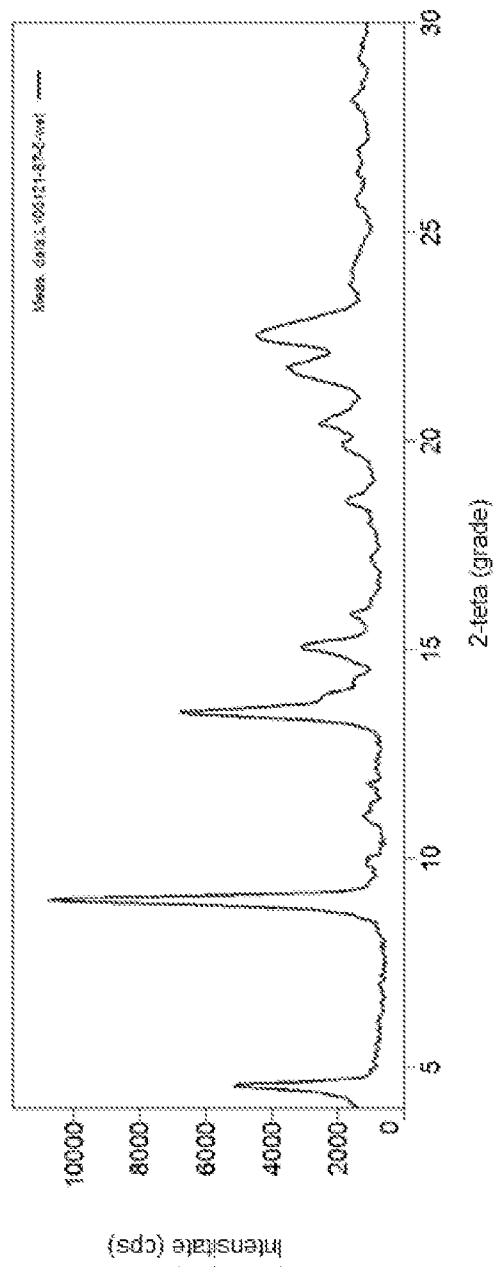


FIG. 12

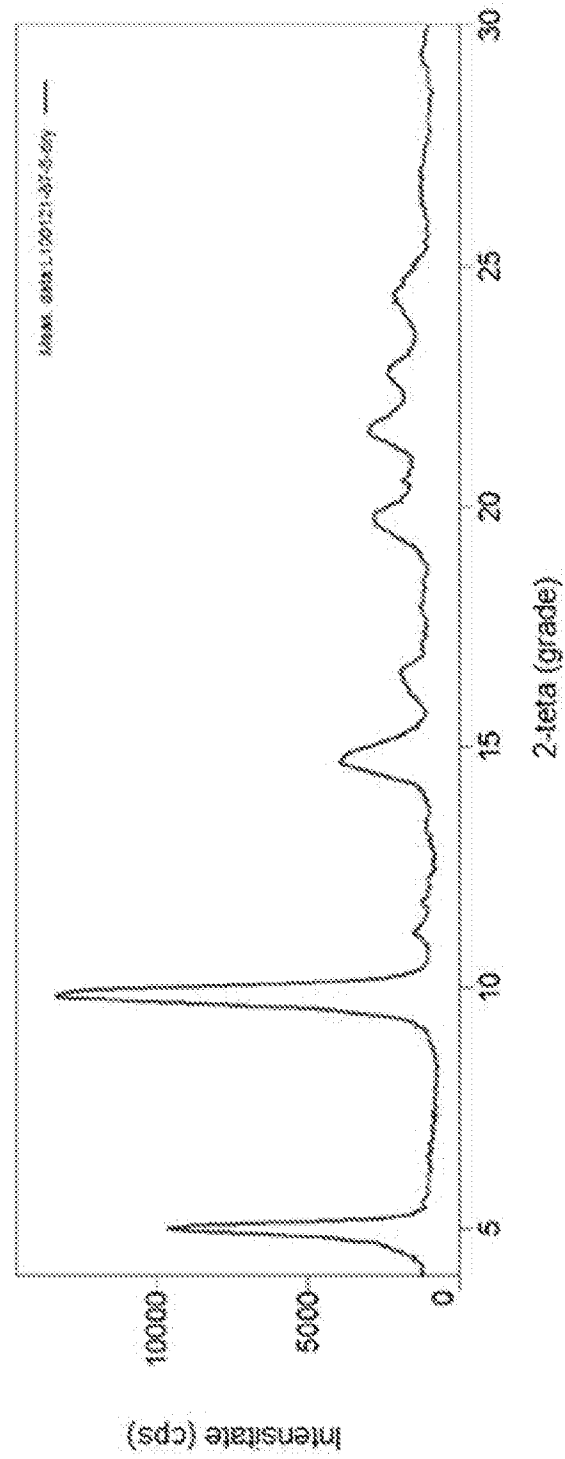
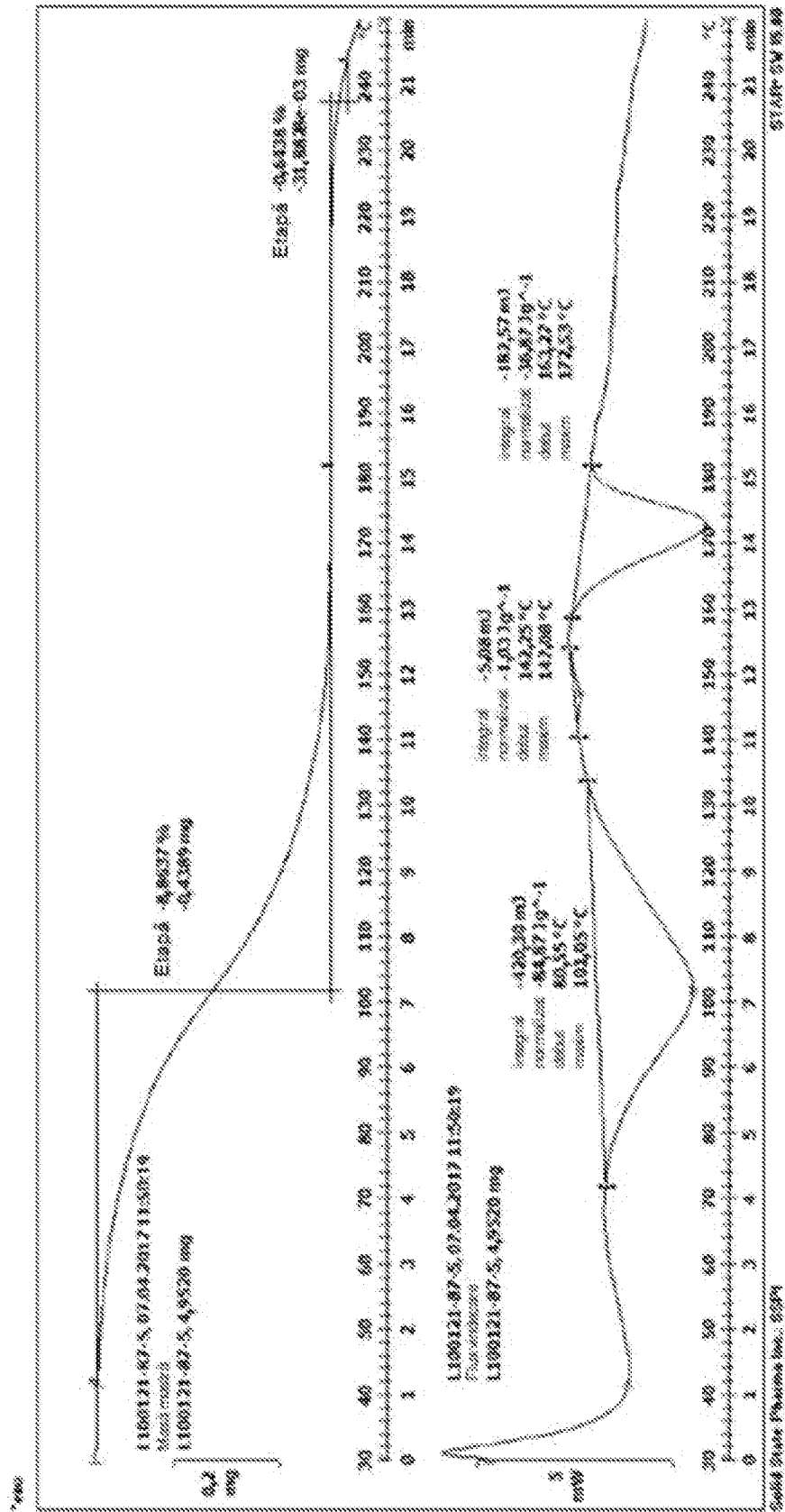
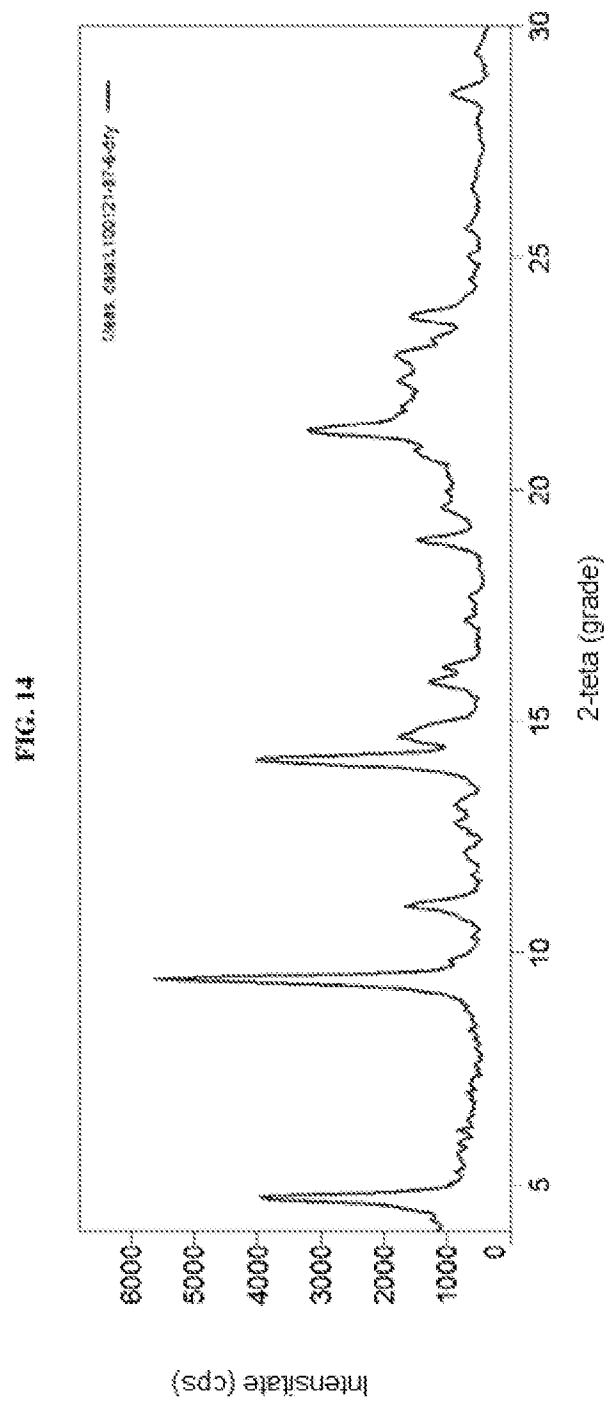


FIG. 13





[illegible]

FIG. 16

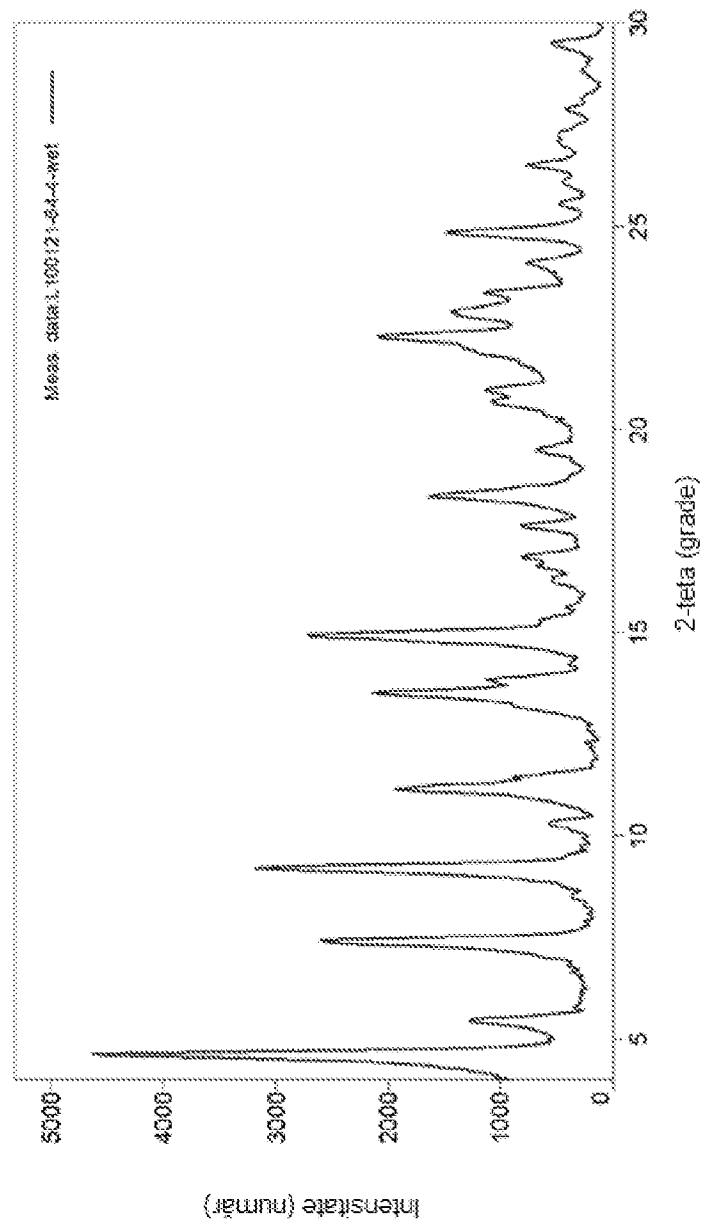
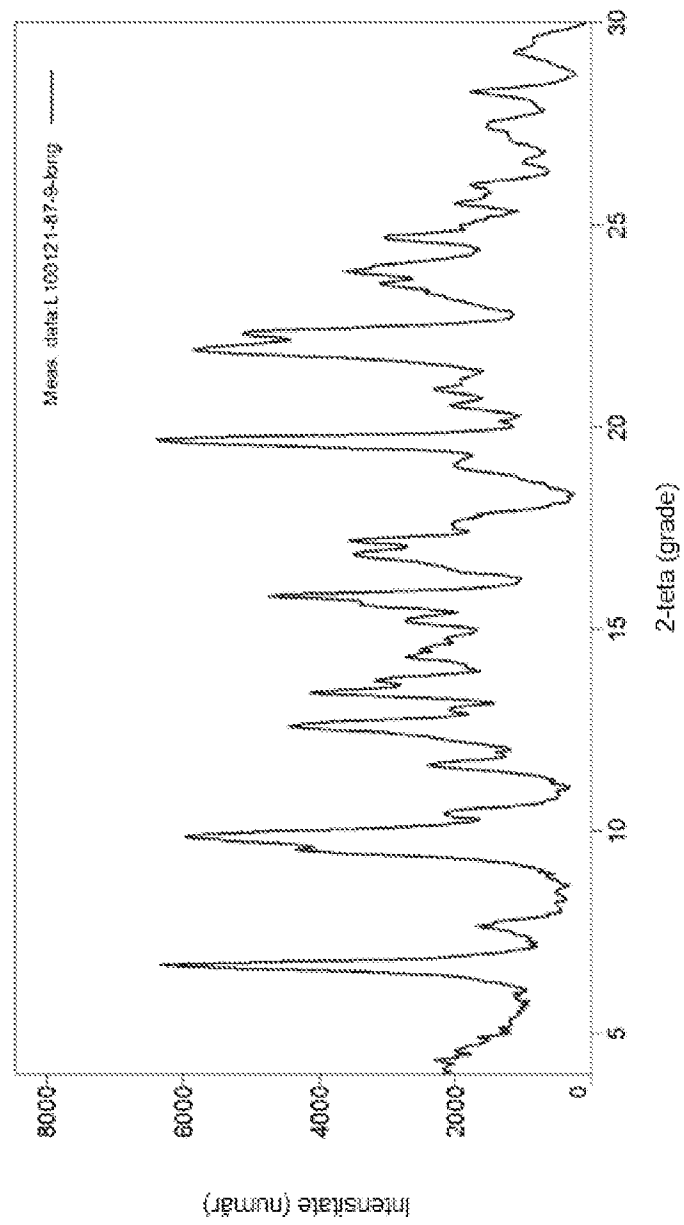


FIG. 17



1100121-87-9, 10.31.2003 7 11:56:49
Glass, cooled 1
1100121-87-9, 5.0218.009

Etapas: 0.0475 %
0.4944 mg

massa: 0.04681 g
normalised: -33.79 J/g
delta: 193.59 °C

massa: 209.17 mg
normalised: -187.05 mJ
delta: 193.59 °C

Time

FIG. 19

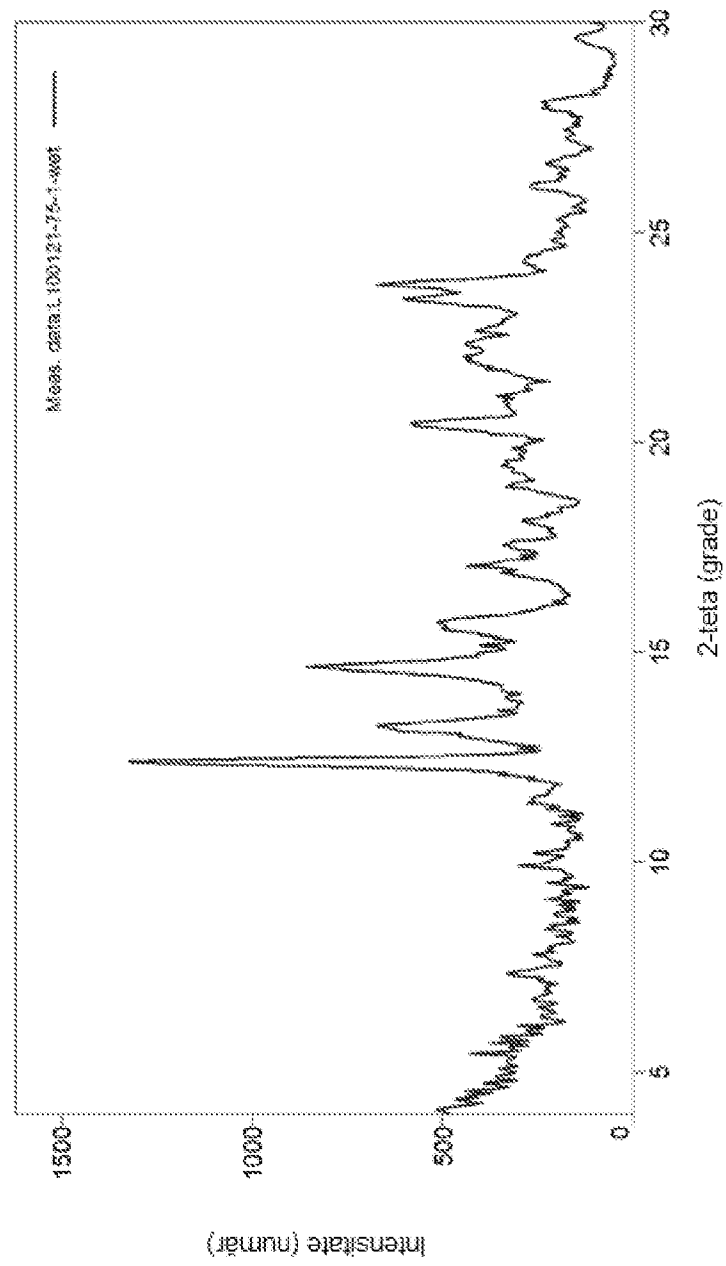


FIG. 20

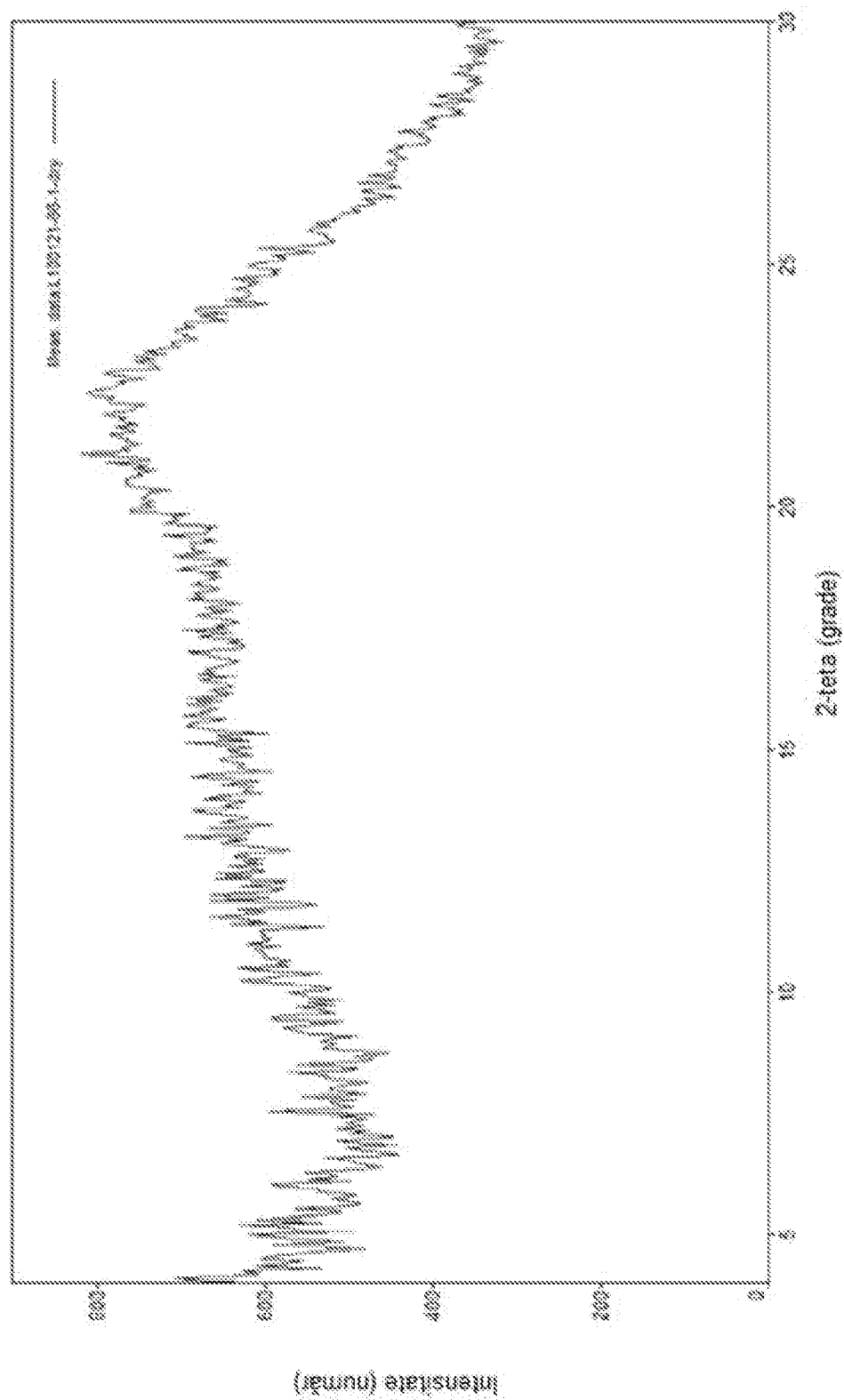
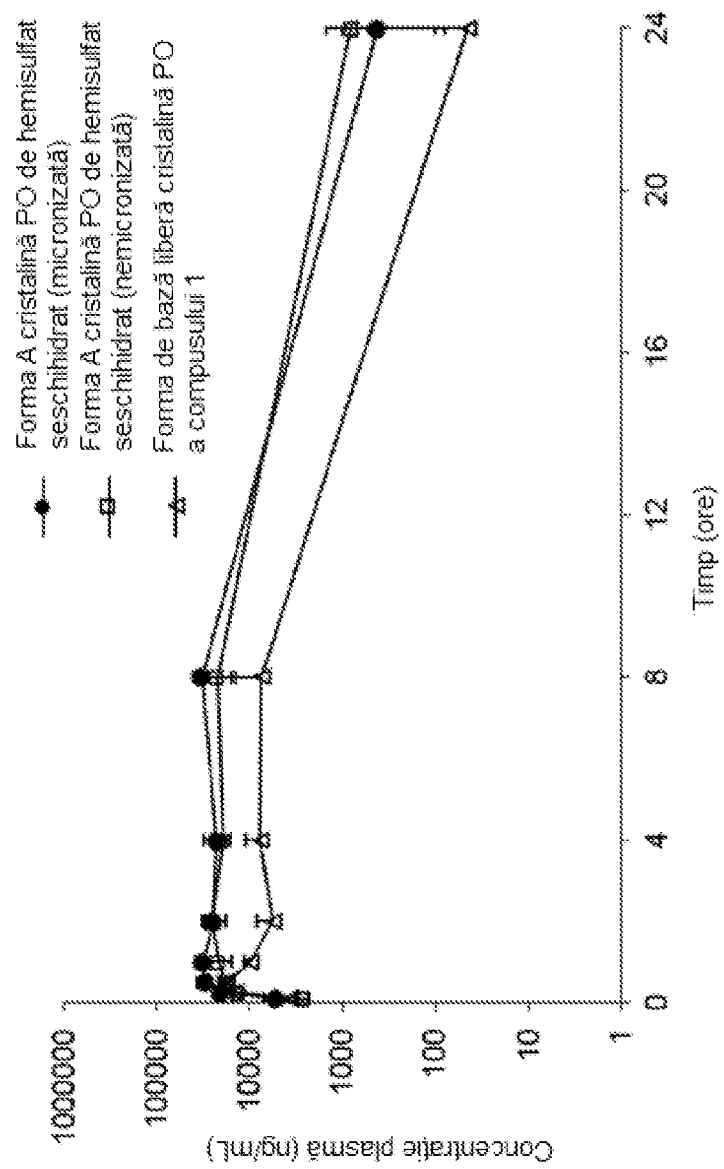
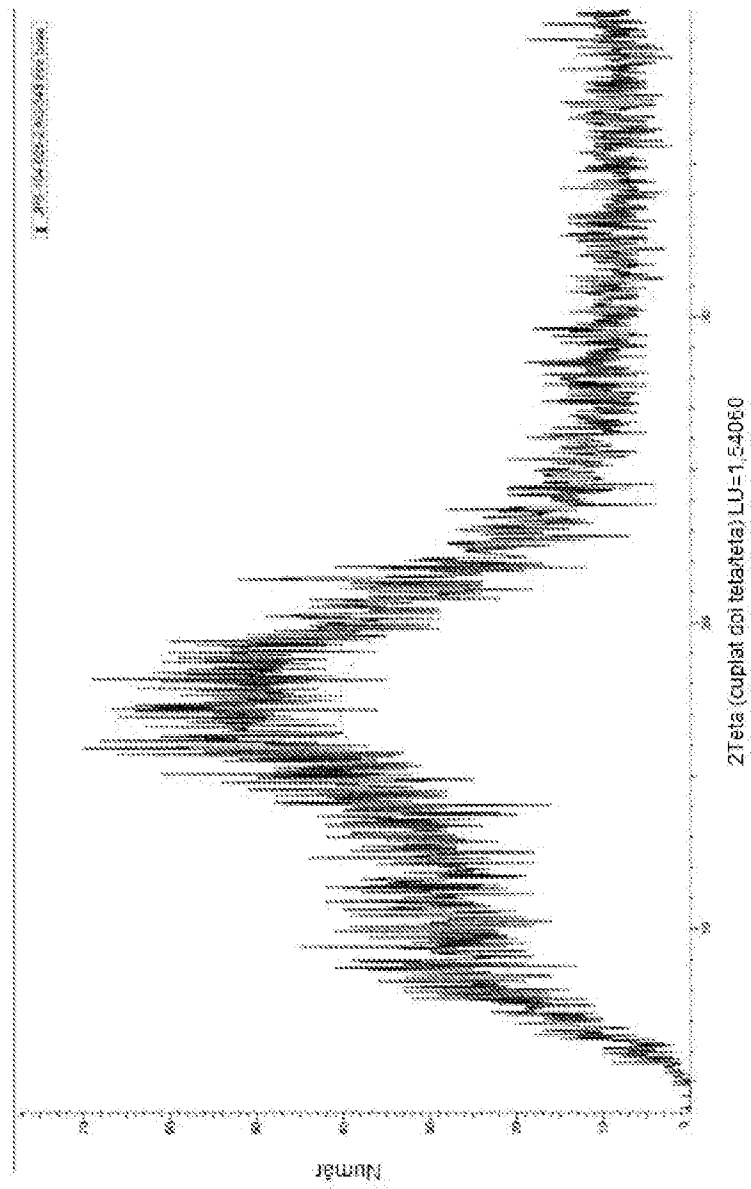


FIG. 22



ENC. 23



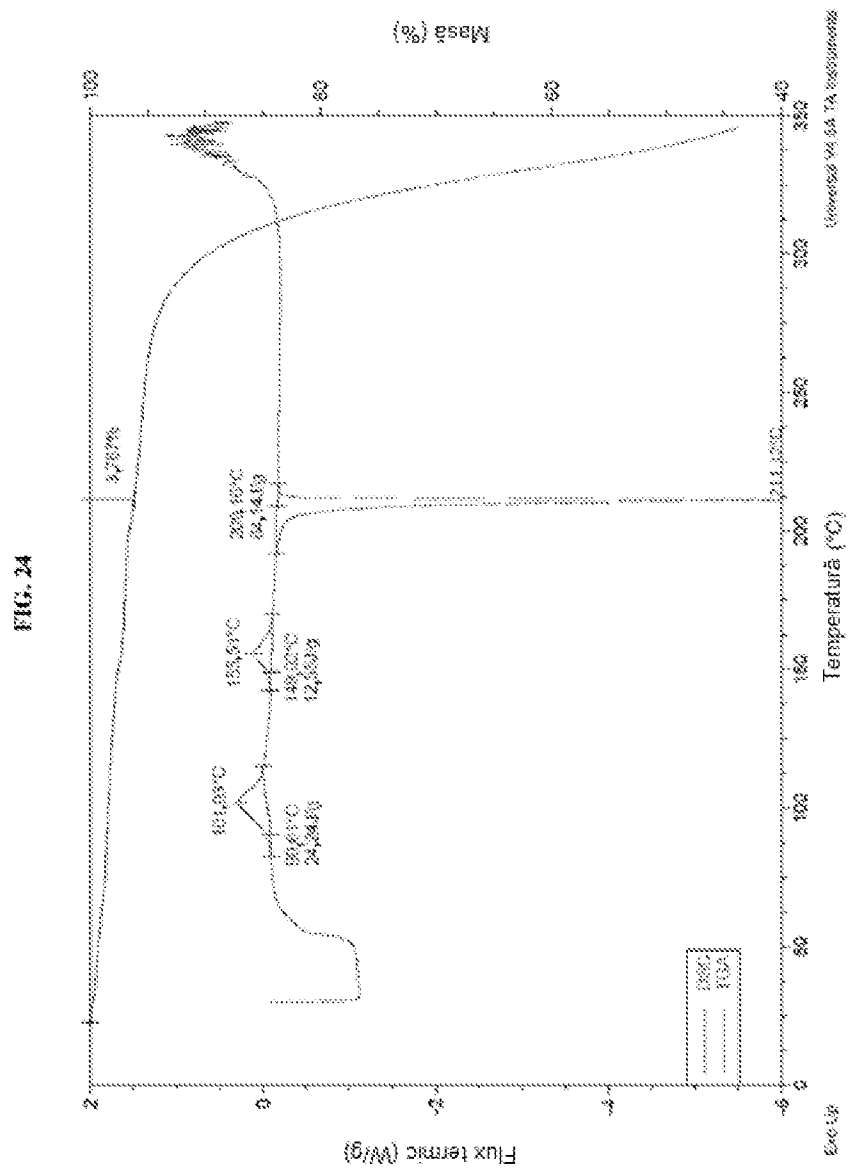


FIG. 25

